Lane Medical Library

DE PSEUDOBROMURIDEN VAN BROCQ, PAUTRIER EN FERNET, EEN VORM VAN BLASTOMYCOSE

K. BEINTEMA

Groningen

ERRATA

BEHOORENDE BIJ K. BEINTEMA

DE PSEUDOBROMURIDEN VAN BROCQ, PAUTRIER EN FERNET, EEN VORM VAN BLASTOMYCOSE.

Bladz. 32. In de 5e en 6e regel van onderen van de noot staat: voor de terminale sporen, moet zijn: *voor de sporen.*

Bladz. 94. In de 1e regel van boven staat: niet zonder mee, moet zijn: *niet zonder meer.*

Bladz. 159. In onderschrift van fig. 25 staat 1 % Penton, moet zijn: *1 % Pepton.*

Bladz. 188. In de kolom Ordres, 3e woord van onderen staat Saccharomycètes, moet zijn: *Ascomycètes.*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154010_0063

STELLINGEN.

I.

De ziekte, beschreven door BROCQ als „Maladie innomminée ulcéro-végétante (Pseudo-bromuride à tendances ulcéro-serpigineuses)" is een vorm van blastomycose.

II.

De therapeutische werking van jodiumzouten bij gegeneraliseerde mycosen komt niet, zooals STEIN gelooft, eerst tot stand, wanneer een tuberculoid granulatieweefsel aanwezig is.

III.

Het is principieel onjuist, om bij een serologisch onderzoek op syphilis te volstaan met het verrichten van de reactie van V. WASSERMANN.

IV.

Het klinisch beeld, dat bekend is onder den naam „perlèche", is niet in alle gevallen te beschouwen als het gevolg van een kokkeninfectie van de mondhoeken.

V.

Tuberculosepatiënten met diabetes behandele men niet door injectie met goudzouten.

VI.

Het is waarschijnlijk, dat het seniele cataract veroorzaakt wordt door endocrine storingen, welke de kalkstofwisseling beïnvloeden.

VII.

Paget's ziekte van de mamma is geen praecarcinomateuze dyskeratose in den zin van DARIER, doch een epidermotroop carcinoom, secundair aan een in het orgaan gelegen carcinoom.

VIII.

Bij vrouwen, die na de menopauze symptomen vertoonen, die doen denken aan de mogelijkheid van het bestaan van een carcinoom van het corpus uteri, trachte men niet, zich door middel van curettage meer zekerheid te verschaffen omtrent den aard der aandoening.

IX.

De recurrenstherapie is bij dementia paralytica of andere neurologische of psychische aandoeningen, die voor een dergelijke behandeling in aamerking komen, in vele opzichten te verkiezen boven de malariatherapie.

DE PSEUDOBROMURIDEN VAN BROCQ, PAUTRIER EN FERNET, EEN VORM VAN BLASTOMYCOSE

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE GRONINGEN, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS Dr. H. J. BACKER, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP ZATERDAG 25 OCTOBER 1930, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

KORNELIS BEINTEMA, ARTS

GEBOREN TE ENGWIERUM

DRUKKERIJ GEBROEDERS HOITSEMA — GRONINGEN

Aan de nagedachtenis van mijn Vader.
Aan mijn Moeder.
Aan mijn Vrouw.

ik het bewijs van de groote vriendschap en achting, die Gij Professor Van der Valk toedroegt. Mij stemt het tot groote dankbaarheid.

Het zij mij vergund, op deze plaats ook hen te danken, die buiten het Universitaire onderricht te Groningen een aandeel hebben gehad in mijn opleiding tot arts en tot dermatoloog.

Met zeer veel genoegen denk ik nog steeds terug aan den tijd, dien ik onder Uw leiding, Zeergeleerde Hannema, mocht doorbrengen in het ziekenhuis aan den Coolsingel te Rotterdam.

U, Zeergeleerde De Buy Wenniger, ben ik grooten dank verschuldigd voor de bereidwilligheid, waarmede Gij mij de gelegenheid hebt geschonken, mij in Uw kliniek en polikliniek vertrouwd te maken met de practijk van de behandeling van lijders aan huid- en geslachtsziekten. De tijd, onder Uw leiding te Rotterdam doorgebracht, is van grooten invloed geweest op mijn besluit, mij toe te leggen op de Dermatologie als specialisme.

Monsieur le Professeur Pautrier; ce sera toujours avec une grande reconnaissance que je me souviendrai des beaux jours, qu'il m'a été permis de passer à votre clinique de Strasbourg. Avec beaucoup de plaisir j'ai choisi comme sujet de cette thèse une maladie, à l'étude de laquelle votre nom démeurera désormais inséparable, uni a ceux du grand maître Brocq et de Monsieur Fernet.

Ten slotte dank ik allen, die mij bij de bewerking van dit proefschrift op een of andere wijze behulpzaam zijn geweest, in het bijzonder de verpleegsters en het laboratoriumpersoneel van de Dermatologische Afdeeling. Met name wil ik hier den Heer Bekkering danken voor de nauwgezetheid, waarmee hij mij in vele opzichten terzijde stond, zoowel bij de onderzoekingen, die in verband met dit proefschrift werden verricht, als bij andere gelegenheden.

INHOUD.

HOOFDSTUK I. Algemeene inleiding 1
HOOFDSTUK II. Inleiding tot het waargenomen geval . . 11
HOOFDSTUK III. Bespreking der verschillende mycosevormen 20
A. *Eenige opmerkingen over de benamingen der verschillende mycosen* . . . 20
B. *Beknopt overzicht der verschillende mycosen* 23
C. *De blastomycosen in het algemeen* . . 25
D. *De ziekte van* GILCHRIST 28
E. *Het granuloma coccidioides* 43
F. *De chromoblastomycose* 51
G. *De lymphangitis epizootica* 53
H. *De histoplasmose* 55
I. *De sporocytose* 56
J. *De „Europeesche" blastomycosen* . . 77
K. *Blastomycosegevallen, die niet bij een der genoemde groepen of gevallen kunnen worden ondergebracht* 79
L. *De sporotrichosen* 94
M. *De zeldzame mycosen* 99
HOOFDSTUK IV. Eigen observatie en onderzoek 106
A. *Ziekteverloop* 106
B. *Onderzoek van den etter* 111
C. *Pathologisch-anatomisch onderzoek* . 114
D. *Bloedkulturen* 119
E. *Allergieproeven met de uit het bloed gekweekte schimmel* 119
F. *Resultaten van later aangelegde bloedkulturen* 123
G. *Complementbindings- en agglutinatieproeven* 124

H. *Dierproeven* 125
I. *De aanwezigheid van gistachtige microörganismen in urine en sputum* . . . 127
J. *Geval van Dr.* GOEDHART 129
K. *Dierproeven naar aanleiding van de vondst van schimmels in het sputum* . 133
L. *Vergelijking van de „pseudo-bromurides" met andere blastomycosevormen. Beteekenis van het afwezig zijn van parasieten in de huidlaesies en het overwegen van banale ontstekingsverschijnselen in het histologische beeld* . . . 139
M. *Mycologisch onderzoek van de gekweekte schimmel* 146
N. *Indeeling van de schimmel en naamgeving* 166
O. *Algemeene pathogenese* 172
P. *Therapie* 173
HOOFDSTUK V. Samenvatting 176
Summary 181
Schema van het systeem van CASTELLANI 187
Schema van het systeem bij BRUMPT 188
Geraadpleegde literatuur 189

HOOFDSTUK I.

Algemeene inleiding.

Den 6den Mei 1909 demonstreerde BROCQ, tezamen met zijn toenmalige medewerkers PAUTRIER en FERNET, in de vergadering van de Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie een patiënt met een huidaandoening, die een zeer bijzonder beeld te zien gaf, en die met geen ander ooit in Frankrijk beschreven ziektebeeld overeenkomst vertoonde.

Het betrof een 52-jarigen man, schrijnwerker van beroep, die nimmer ernstig ziek was geweest, en zich tevoren in een zeer goede gezondheid mocht verheugen, en bij wien in het begin van April 1908, zonder dat tevoren daar ter plaatse een verwonding had plaats gevonden, aan de cubitale zijde van den rechter pols verscheidene abscesjes ontstonden, die gingen ulcereeren onder afscheiding van een belangrijke hoeveelheid licht gekleurden etter, gemengd met bloedstrepen. Deze aandoening bleef ongeveer een maand lang bestaan, daarna trad genezing in onder vorming van een hypertrophisch litteeken.

Daarna ontstonden evenwel laesies van denzelfden aard aan de linker hand, die genazen zonder een in het oog vallend litteeken achter te laten. In Mei waren alle laesies vrijwel genezen onder litteekenvorming.

Spoedig echter kwamen etterende aandoeningen in den nek, op het behaarde hoofd, aan de slapen, en op het voorhoofd. Er ontstond een overvloedige etterafscheiding. Sommige gedeelten genazen, doch telkens ontstonden er weer nieuwe.

Einde Mei werd de patiënt behandeld door intramusculaire injecties met „serum marin" [1]). Hij ontving tien injecties van 10 cM^3. in de rechter gluteaalstreek. Op de injectieplaatsen ontstonden enkele kleine laesies, die in het eerst geen noemenswaar-

---

1) Injecties met „Serum marin", zeewater, werden in dien tijd veel toegepast als niet-specifieke prikkeltherapie.

dige lasten veroorzaakten, doch ongeveer 12 dagen na de laatste injectie, medio Juli, ontstond een uitgebreide ettering daar ter plaatse, die aanleiding gaf tot het ontstaan van een diepe wond, die na ongeveer twee maanden genas onder de vorming van een hypertrophisch litteeken.

Op 25 September 1908 werd de patiënt opgenomen in de kliniek van BROCQ, waar het verloop van de aandoening nauwkeurig werd nagegaan.

De primair-efflorescentie bleek te zijn een papulo-pusteltje, met in het midden een bijna wit gekleurde verheffing van de epidermis, en aan de basis een helder roode zoom. Dit elementje was koepelvormig, gemiddeld ter grootte van een erwt, en werd snel grooter. Na 24 uur kon het een diameter bereiken van 4 tot 8 millimeter. Na 2 maal 24 uur kon het middengedeelte ulceratief worden en een purulent witachtig vocht afscheiden, dat dikwijls bloedstrepen bevatte. Steeds waren na twee of drie dagen de afmetingen van de laesie vrij aanzienlijk. Ze was dan rond, of nog vaker iets ovaal. De kleinste diameter was dan 5 tot 10, de grootste 6 tot 10 millimeter. Soms kon het element in 3 à 4 dagen de afmetingen van een francstuk bereiken.

De volgende zones werden er aan waargenomen:

1. een erythemateuze periphere zone, vrij duidelijk begrensd, lichter rood aan de buitenkant, en naar binnen toe, waar het infiltraat van de huid toenam, donkerder van tint wordende. De roodheid liet zich voor het grootste gedeelte onder een glazen spatel wegdrukken.

2. een middenste zone, gevormd door een met vrij steilen rand 2 à 3 millimeter boven het huidniveau uitstekende, aan de bovenkant afgeronde zwelling, aan de buitenkant bijna wit, met kleine knobbeltjes bezet, zoodat deze den indruk maakte van een parelsnoer.

3. een centrum, iets lager dan de omgeving, waar de epidermis scheen los te laten. De kleur van dit centrum was soms lichtgeel, dan weer donkerder, tot bruin of purperrood toe.

In dit stadium deed de aandoening sterk denken aan een jodo-, maar vooral aan een bromoderma.

De laesie bleef zich snel vergrooten, en na nogmaals een of

twee dagen bereikte ze haar eindvorm, welke door BROCQ voor pathognomonisch werd gehouden voor deze aandoening.

Ze werd dan schematisch gevormd door volgende gedeelten:

1. een 5 tot 8 millimeter breede meer of minder roode zoom, die verdween door vingerdruk.

2. een geparelde wit-gele verheven rand, die een soort ovaal collier vormde en waarvan de kleinste doorsnee 8 tot 16, de grootste 10 tot 20 millimeter bedroeg.

3. een geülcereerd middengedeelte, met iets gerafelden rand, bedekt met epidermisflarden, en met min of meer etterigen bodem, waaruit een dikke, licht gekleurde pusmassa vloeide.

Hier en daar waren bleeke granulaties zichtbaar, en soms ook donkerroode vlekken. In sommige gevallen was het middengedeelte gevormd door een dikkere of dunnere korst, die na langeren of korteren tijd losliet en een diepe granuleerende wond achterliet.

De ulceraties vloeiden hier en daar samen, en vormden een groote wond met onregelmatige, ondermijnde randen.

Biopsie werd verricht van drie huidgedeelten.

Het eerste was een element van vier dagen, ter grootte van een twee-francsstuk, dat reeds een centrale vlakke erosie vertoonde. Geëxcideerd werd een gedeelte van het centrum en de rand met overgang in de gezonde huid. Hierbij werd microscopisch een ontstekingsproces geconstateerd zonder specifieke kenmerken.

Van het gezonde weefsel uitgaande zag men eerst rondom de vaten weinig celrijke infiltraatjes zich vormen, die voornamelijk samengesteld waren uit bindweefselcellen, eenige mestcellen, eenige neutrophiele en eenige eosinophiele polynucleairen. Naarmate men de aandoening zelf naderde werd het infiltraat dichter. Het vormde in de diepe lagen van de cutis, die er door uiteen werd gedrongen, uitgebreide velden, rijk aan vaten, bijna geheel gevormd door cellige elementen. De endotheelcellen der capillairen waren duidelijk gezwollen. De cellige elementen, waaruit de infiltraten bestonden, waren voor het grootste gedeelte samengesteld uit bindweefselcellen, een heel enkele lymphocyt, en talrijke polynucleairen, waaronder vrij veel eosinophielen. Ten slotte werd in het meest centrale gedeelte van de laesie een

fibrinenet gevonden, waarvan de mazen gevuld waren met afbraakproducten van cellen, pycnotische kernbrokken, en eenige intacte polynucleairen, waaronder de eosinophielen al weer een groote rol speelden.

Het tweede gedeelte, waarbij een histologisch onderzoek werd verricht, werd genomen uit een verheven, fijn granuleerende aandoening, die later tot ulceratie zou overgaan.

Hier werd een beeld gevonden van een granuleerende ontsteking, zooals dit wordt waargenomen bij geïnfecteerde wonden. Men zag een embryonaal bindweefsel, uiterst rijk aan nieuwgevormde capillairen, en meer of minder dichte infiltraten, met groote jonge bindweefselcellen, plasmacellen en polynucleairen tot in de diepe lagen van het corium.

Als derde proefexcisie werd een elementje van 36 uren oud weggenomen, een groote pustel van lichtrose kleur met een klein korstje in den top. Ook hier werd het beeld van een banale acute ontsteking gevonden. In het centrale gedeelte zag men een totale necrose van het bindweefsel, met pycnotische kernresten, infiltraat van gealtereerde polynucleairen, en interstitieele haemorrhagieën. In de omgeving van dit necrotische gedeelte kon men acute ontsteking constateeren, met nieuwvorming van capillairen, met gezwollen endotheelcellen en met sterk uitgesproken esosinophilie.

Nergens werd het beeld gevonden van een chronische ontsteking, met de vorming van reuscellen, zooals in bijna alle beschreven blastomycosegevallen werd aangetroffen.

Het bloedonderzoek leverde de volgende resultaten op:

Roode bloedcellen 4 520 000.

Witte bloedcellen 9 850.

Van de laatste waren: 73 % polynucleairen (neutrophiel),
8 % monocyten,
10 % lymphocyten,
3 % eosinophielen.

Microörganismen of abnorme vormen werden in de bloedpraeparaten niet aangetroffen.

De etter was opmerkelijk arm aan microörganismen. Er waren vrij veel erythrocyten, en, deels zeer vervormde, mononucle-

airen, veel eosinophielen, en veel met kernbrokken beladen macrophagen. Elementen, als beschreven door GILCHRIST en door MONTGOMERY en ORMSBY, werden niet gevonden. Soms werd er iets gezien, wat aan deze microörganismen deed denken, doch bij nader beschouwen bleken dit gealtereerde cellen te zijn, speciaal meer of minder gedegenereerde macrophagen.

Kulturen van den etter werden aangelegd op bouillon, bouillon-gelatine, bouillon-agar en agar in de broedstoof en op maltose-agar en glucose-agar volgens SABOURAUD bij laboratoriumtemperatuur. Op geen der voedingsbodems kwam echter iets anders op dan kulturen van Staphylococcus albus en Staphylococcus aureus.

Verder werden bloedkulturen aangelegd, die steriel bleven. BROCQ vermeldt niet, op welke voedingsbodems deze werden aangelegd, en op welke temperatuur de kulturen werden gebracht. Waar hij later de mogelijkheid bespreekt, dat de ziekte misschien de uiting is van een staphylokokkensepsis, en vindt, dat hiertegen pleit het steriel blijven van de bloedkulturen, ligt het voor de hand, dat deze zijn aangelegd met het doel, de staphylokokken uit het stroomende bloed te kweeken, en dat derhalve de gewone bouillon-voedingsbodems zijn gebruikt in de broedstoof bij 37°. Waar BROCQ zoo nauwkeurig alle voedingsbodems opsomt, die hij voor het enten met etter gebruikte, en niet een dergelijke opsomming geeft van eventueele verschillende voedingsbodems, gebruikt voor het aanleggen van de bloedkulturen, is het zeer waarschijnlijk, dat slechts één soort, n.l. de algemeen gebruikelijke voor de gevallen, waarbij men aan de mogelijkheid van een staphylo- of streptokokkensepsis denkt, is aangewend.

Agglutinatieproeven werden genomen op sporen van een Sporotrichum-stam. Het serum van den patiënt bleek in een verdunning van 1 : 150 deze sporen te agglutineeren.

Een drietal cavia's werd ingespoten met etter. Bij een ervan ontwikkelde zich een staphylokokkenabsces, dat na eenigen tijd genas. De beide andere dieren bleven gezond.

De eerste indruk van BROCQ was, dat hij te doen had met een geval van sporotrichose, wegens het polymorphe beeld van de laesies. Hij meende echter deze ziekte te mogen uitsluiten,

daar de evolutie en het aspect er van niet analoog waren aan die bij de sporotrichose, en omdat er op de voedingsbodems van SABOURAUD nimmer Sporotrichum-kulturen opkwamen. Weliswaar was de agglutinatie voor Sporotrichum-sporen positief, doch dit bewees niet, dat de ziekte door een Sporotrichum werd veroorzaakt, daar positieve agglutinatie van Sporotrichum-sporen ook was waargenomen bij andere mycosen.

Na uitsluiting van de sporotrichose leken BROCQ slechts twee diagnoses mogelijk, n.l. een gegeneraliseerde staphylokokkeninfectie, of een aandoening, verwant aan de blastomycosen of aan de door protozoën (coccidiën) veroorzaakte ziekten, zooals deze vooral uit Amerika werden beschreven.

Voor een gegeneraliseerde staphylokokkeninfectie zou spreken het steeds en uitsluitend voorkomen van staphylokokken in alle laesies, en verder de verbetering, die bij den patiënt viel te constateeren na het toedienen van een staphylokokkenvaccin en van vier lepels staphylase [1]) per dag. Ook het pathologisch-anatomisch beeld van de laesies zou hierdoor te verklaren zijn, n.l. het uitsluitend voorkomen van banale ontstekingsverschijnselen, zonder parasieten. Tegen de aanname van een gegeneraliseerde staphylokokkeninfectie vond BROCQ evenwel pleiten het feit, dat de bloedkulturen steeds negatief bleven, en dat de inoculaties bij de cavia's zulk een goedaardig verloop hadden.

Voor het geval hier echter toch een gegeneraliseerde staphylokokkeninfectie bestond, stond men hier voor een geheel nieuw, nog niet eerder waargenomen ziektebeeld. Aan den anderen kant oordeelde BROCQ, dat er zeer veel overeenkomst bestond tusschen de aandoening van zijn patiënt en die, welke de Amerikaansche auteurs beschreven onder de benamingen van „Blastomycosen" en „Protozoënaandoeningen". Ook de photographieën van deze aandoeningen, die gepubliceerd werden, vertoonden veel overeenkomst met die van zijn patiënt. Naast een papillomateusen, verruqueusen, vegeteerenden vorm beschreven

---

[1]) Volgens een persoonlijke mededeeling van Dr. *Fernet* een gistpraeparaat.

de Amerikanen toch een vorm, gekenmerkt door maculo-papels van roodachtige kleur, van de gezonde huid gescheiden door een aureool van violette kleur, die een slijmig vocht afscheidden en overgingen in persisteerende ulcera, die gewoonlijk met witte atropische litteekens genazen. In deze gevallen werden echter gewoonlijk parasieten gevonden, doch ook werden 5 gevallen vermeld, waarbij de diagnose door het vinden der parasieten niet kon worden bevestigd.

In 1918 beschreef BROCQ in de „Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie" onder den titel „Maladie innominée ulcéro-végétante (Pseudo-bromuride à tendances ulcéro-serpigineuses)" het verder verloop van de aandoening bij zijn eersten patiënt, benevens de waarnemingen bij drie andere gevallen.

De eerste patiënt verergerde in Januari 1909. Hij vermagerde onder temperatuurverhooging van 38° tot 38°5. Gedurende een paar dagen had hij bloedige diarrhoeën. Daarna verbeterde de toestand weer onder de toediening van staphylase. Op 6 Februari werd de patiënt ontslagen, doch op 24 Februari werd hij weer opgenomen. De toestand verergerde steeds. Over het geheele lichaam verspreid kwamen ulceraties, die conflueerden. De zieke koortste. De avondmaxima schommelden om 39°5. De algemeene toestand was slecht, en ondanks het gebruik van staphylase volgde de exitus letalis vrij spoedig.

Het tweede geval, waargenomen omstreeks 1911, betrof een 45-jarigen man, opgenomen in het Hôpital Saint-Louis, nadat hij reeds gedurende twee maanden hier en daar verspreid over het lichaam, doch voornamelijk aan de onderste extremiteiten, papulo-pustels had gehad, met neiging tot ulceratie. Het ziekteverloop was volkomen gelijk aan dat bij den eersten patiënt. De laesies genazen onder de vorming van atrophische of hypertrophische litteekens, terwijl er op andere plekken steeds nieuwe bijkwamen.

Een der elementen, links op het voorhoofd, vertoonde een ulcero-serpigineus karakter, en breidde zich steeds verder uit, waarom besloten werd tot excisie van dit geheele huidgedeelte. Het resultaat van deze operatie was echter allerbedroevendst. De geheele operatiewond werd een nieuwe ziektehaard, en de

aandoening breidde zich uit over het geheele gelaat en het behaarde hoofd.

De patiënt succumbeerde in cachectischen toestand.

De derde patiënt was een krachtige man van 35 jaar, die, toen BROCQ hem in het Hôpital Saint-Louis zag, reeds meerdere weken aan deze ziekte lijdende was. Hij vertoonde voornamelijk in het gezicht en aan de extremiteiten de typische efflorescenties. Het verdere verloop weet BROCQ niet mede te deelen, daar hij den patiënt uit het oog verloor.

Het vierde geval van deze ziekte werd aan BROCQ gedemonstreerd in 1914 door VEILLON, die den eersten patiënt van BROCQ gezien had, en bij een van zijn particuliere patiënten dezelfde aandoening constateerde, welke diagnose door BROCQ kon worden bevestigd.

BROCQ eindigt zijn artikel als volgt:

„Dit zijn dus in enkele jaren vier volkomen typische gevallen van een in Frankrijk geheel onbekende ziekte, die we in staat waren te observeeren.

„Deze vier gevallen zijn zoozeer onderling overeenkomend, zoowel wat het uiterlijk van de primair-efflorescentie betreft, als de verdere ontwikkeling ervan, die steeds op dezelfde wijze verloopt, dat er niet aan te twijfelen valt, dat het hier een volkomen duidelijk begrensde ziekte-eenheid („entité morbide") betreft.

„Men kan zelfs, afgaande op het algemeene uiterlijk, zonder dat men behoeft te vreezen dat men een vergissing zal begaan, verklaren, dat het een parasitaire aandoening is, veroorzaakt door een virus, dat zijn invloed doet gelden op de geheele stofwisseling, gezien de droevige resultaten, die met een energieke lokale behandeling werden verkregen. Laten we evenwel vermelden, dat de röntgenstralen soms het phagedaenisme tot stilstand schenen te brengen en de litteekenvorming leken te bevorderen. Ook hebben we in een geval gemeend, eenige verbetering te hebben zien ontstaan door een interne anti-staphylokokkentherapie.

„Eenigszins verwarrend en tegelijkertijd ergerend is het, dat alle onderzoekingen, die we hebben laten doen, om den verwekker van deze aandoening te ontdekken, volkomen vruchteloos

zijn geweest. Men heeft in de huidaandoeningen nimmer iets anders gevonden dan staphylokokken.

„De pathologische anatomie heeft ons slechts het beeld van acute ontsteking van de huid opgeleverd.

„De pathogenie en de aetiologie blijven dus geheel in het duister gehuld.

„Ondanks deze groote leemte hebben we gemeend, dit kort, schematisch artikel te moeten publiceeren, onder verwijzing naar onze studie van 1909 voor meer uitgebreide bijzonderheden. Het lijkt ons inderdaad noodzakelijk om de aandacht der Fransche waarnemers te vestigen op deze nieuwe ziekte, en hun de diagnose te vergemakkelijken door hun door middel van photographieën het uiterlijk te doen kennen van de huidaandoeningen in haar verschillende stadia."

Bij het artikel zijn inderdaad zeer duidelijke afbeeldingen gegeven, die nog duidelijker dan de minutieuze beschrijvingen een indruk geven van het morphologisch beeld der aandoening.

Het schijnt, dat de ziekte echter hierna niet weer is waargenomen, tenminste ik kon noch in de Fransche, noch in de overige literatuur verdere gevallen van deze ziekte vinden, en ook nergens vond ik toespelingen op of verwijzingen naar de beide publicaties van BROCQ in verband met deze aandoening. BROCQ zelf noemt deze aandoening weer in zijn „Précis-Atlas de Pratique Dermatologique" van 1921. Hij vermeldt alleen de vier genoemde gevallen. Hij heeft dus tot op dat oogenblik geen nieuwe gevallen meer geconstateerd, en evenmin zijn hem observaties van anderen bekend geworden. We lezen hier, dat drie van de vier gevallen onder marasmus zijn gestorven. Hieruit valt dus af te leiden, dat ook de vierde patiënt na de publicatie van 1918 is overleden.

BROCQ gevoelt er het meeste voor, zijn gevallen te rangschikken onder de blastomycosen, en wel bij de gegeneraliseerde vormen, veroorzaakt door Mycoderma immite (RIXFORD en GILCHRIST) of door Coccidioides pyogenes, met welke benamingen een tweetal blastomycose-verwekkers wel wordt aangeduid.

In de Atlas geeft BROCQ dezelfde photographie weer van de meest typische huideffloresentie, die ook bij zijn publicatie van 1918 werd afgedrukt, thans echter op beter papier, zoodat de duidelijkheid ervan veel verbeterd is, en de aandoening hieruit nog veel gemakkelijker te herkennen is.

Ook in de ná 1921 verschenen literatuur is het me niet gelukt, een beschrijving of een photographie te vinden van een aandoening, overeenkomende met deze door BROCQ beschreven „Pseudo-bromurides".

De gelegenheid, die ik had, om een geval van deze zeldzame ziekte te observeeren, waarbij ik er in slaagde, meer licht te brengen in de aetiologie er van, was voor mij de reden, de aansporing van mijn leermeester, Professor VAN DER VALK, te volgen, en de resultaten van mijn onderzoek te bewerken tot een proefschrift. Daar de aandoening bleek te behooren tot de groep der gegeneraliseerde mycosen, zag ik mij genoodzaakt, van deze ziektegroep, welke nog steeds tot zooveel verwarring aanleiding geeft, een eenigszins uitgebreide studie te maken, en de gegevens te verzamelen, die in de literatuur te vinden zijn over de bij de verschillende tot dit gebied behoorende aandoeningen, zoowel in klinisch en therapeutisch, als in histologisch, dierexperimenteel, immuunbiologisch en mycologisch opzicht, teneinde in verband daarmede mijn onderzoekingen te verrichten, en de plaats te bepalen, die aan de ziekte van BROCQ, PAUTRIER en FERNET binnen deze groep van ziekten toekomt. Ik koester de hoop, hiermede tevens te hebben bijgedragen tot de kennis der blastomycosen in het algemeen.

HOOFDSTUK II.

Inleiding tot het waargenomen geval.

De patiënte, die ik gelegenheid had te observeeren, was een vrouw van 63 jaar, echtgenoote van een landarbeider uit de provincie Groningen, die nimmer buitenslands was geweest. Ze bezocht den 11den Juli 1928 de polikliniek voor Dermatologie te Groningen en werd direct in de kliniek opgenomen. Haar voorgeschiedenis was de volgende:

De patiënte, die tevoren steeds goed gezond was, werd in Maart 1928 ziek. Ze gevoelde zich erg slap, hoestte niet, had in het begin diarrhoeën, die echter vrij spoedig beterden, en leed verder aan retentio urinae. Pijn bij de mictie bestond er niet. Buikpijn had de patiënte niet. Ze werd door haar huismedicus tweemaal per dag gecatheteriseerd. De urine was roodbruin van kleur en had een sterke geur. Deze ziekte duurde ongeveer zes weken. Daarna bestonden geen defaecatie- of mictieklachten meer. De patiënte bleef zich echter slap gevoelen, de eetlust keerde niet terug, ze had steeds een vieze smaak in den mond. Ze had vooral een moe gevoel in de beenen, die dikker werden en stijver in de beweging. In het midden van Juni kreeg ze over het geheele linker benedenbeen verspreid enkele heftig jeukende papeltjes. Na twee dagen verschenen deze ook op het rechterbeen. Deze papeltjes werden voortdurend grooter, en kregen op den top blaren, gevuld met etter. Deze blaren braken door en scheidden veel etter en bloed af. Na veertien dagen verdween de jeuk, doch de patiënte kreeg erge pijn in de beenen, zoodat ze niet meer kon loopen. Enkele plekken genazen, doch overigens breidde de aandoening zich steeds verder uit. Ook aan beide ellebogen kwamen pustels, die echter niet zoo groot werden als die aan de beenen. Erg ziek gevoelde ze zich bij dit alles niet.

In de anamnese was niets, dat op lues wees, op tuberculose, of op een andere ernstige ziekte. Ze kon vroeger steeds goed haar werk doen. Haar man was gezond en ze had één gezond

kind. Na het eerste kind had ze een abortus gehad in de vijfde maand. De menopauze was ingetreden op 49-jarigen leeftijd.

Twee dagen voor haar opname kreeg de patiënte pijn in haar linker oog. Dit was rood, en traande. Ze had het gevoel, alsof er een corpus alienum in was gekomen, en kon er moeilijk mee in het licht kijken.

Bij het onderzoek werd het volgende gevonden:

De patiënte verkeerde in een matigen voedingstoestand. Ze maakte een iets suffen indruk. De slijmvliezen waren goed geïnjiceerd. De pupilreacties waren normaal, de sclerae niet icterisch. De conjunctiva van het linker oog was sterk geïnjiceerd. De oogbewegingen waren vrij in alle richtingen. Facialis en trigeminus waren intact. De tong was vochtig, beslagen, het gebit vertoonde veel defecten en caries. De polsfrequentie was 84 per minuut. De pols was regelmatig, weinig gevuld. De bloedsdruk bedroeg max. 120, min. 60. De ademhaling was rustig, zonder dyspnoe. In de pharynx werden geen afwijkingen geconstateerd. De trachea stond mediaan. De glandula thyreoidea was niet vergroot. De thorax was weinig gewelfd, werd matig, doch symmetrisch bewogen. Het hart werd niet vergroot gevonden. Aan de punt werd een lichte systolische souffle geconstateerd, die bij inspanning niet verdween. Verder bij percussie en auscultatie niets bijzonders. In de longen werden bij percussie en auscultatie, afgezien van een enkel ruw, zoogenaamd „bronchitisch", geruischje, geen afwijkingen geconstateerd. De buikorganen waren niet palpabel. Er was geen drukpijn in de buik. Geen défense musculaire. Tumoren waren niet aanwezig. De patellairreflexen waren laag, de achillespeesreflexen niet op te wekken. Het phaenomeen van BABINSKI was afwezig. De urine was zuur, en bevatte geen albumen of reduceerende stoffen. De urobiline- en diazoreacties waren negatief. De reactie van V. PIRQUET was zwak positief. Verschil in reactie op humane en op bovine tuberculine werd niet geconstateerd. Klierzwellingen waren niet aanwezig.

De huid vertoonde het volgende:

Vettige schilfering op het behaarde hoofd. Normale oksel- en pubisbeharing. Nagels van handen en voeten niets bijzonders.

Aan beide benedenbeenen waren vlakke, ongeveer ½ c.M. boven het normale huidniveau verheven tumoren zichtbaar met ingezonken centrum. In dit centrum zag men meerdere openingen, waaruit etter of helder vocht te voorschijn kwam. Rondom dit centrum was een walachtige, verheven rand, die den indruk maakte, oedemateus te zijn, met knobbeltjes en hier en daar blaarvorming, met geelachtig doorschemerenden etterinhoud. Rondom dezen wal was een donkerroode zone, die onscherp naar het gezonde weefsel begrensd werd. De grootte der elementen was wisselend van die van een hagelkorrel, waarbij alleen een blaartje zichtbaar was met een wit puntje in het midden, en met een erythemateusen rand, tot die van een gulden. Vooral dichter bij de voeten waren verschillende elementen samengevloeid tot groote plakkaten, doorzeefd met gaatjes, waaruit etter te voorschijn kwam, en verheven polycyclische randen, met blaarvorming. Aan de voeten waren eenige groote blaren zichtbaar, zoowel aan de zolen, als aan de rugzijden, deels met etter, deels met bloed gevuld, en met roode, geïnfiltreerde randen. De beenen waren sterk oedemateus. De voeten stonden in varus-stand.

Aan de beide ellebogen waren eenige korstjes zichtbaar met erythemateuze omgeving. In de buurt van de linker scapula was een erwtgroot erythemateus infiltraatje met een blaartje in het midden. In de linker handpalm was een klein fluctueerend abscesje.

Bij het doorknippen der blaren aan de voeten bleek de bodem te bestaan uit een sponsachtig, week weefsel, waarin de schaar gemakkelijk, haast ongemerkt, doordrong, waarbij een lichte bloeding optrad, en de patiënte pijn aangaf. Verder bleek bij het doorknippen van de blaarvormingen in de verheven, hobbelige randen der groote laesies, dat deze bestonden uit hetzelfde sponsachtige weefsel. Het was niet mogelijk, deze blaren door te knippen, zonder tusschenschotten te raken, die voor een deel nog gingen bloeden. De knobbels in de wallen bleken overeen te komen met het dek van een holte of een holtecomplex. De blaasdekken werden niet uitsluitend door een hoornlaag gevormd, doch ook de diepere huidlagen leken hieraan mede te doen.

De etter bleek draden trekkend te zijn, niet brokkelig, homogeen

van uiterlijk, zonder korrels, geel tot bruingeel van kleur, met bloedbijmenging, aan de lucht spoedig stollend tot een dikke, vaste massa.

Bij het openen van een jong elementje bleek, dat onder het oppervlakkige laagje een vrij uitgebreid absces aanwezig was, waaruit veel meer etter te voorschijn kwam, dan men er op het eerste gezicht zou vermoeden.

Twee dagen na de opname vond een oogheelkundig onderzoek plaats door Dr. BOS, die links en rechts een beginnend cataract constateerde en links een keratitis marginalis, met mogelijk een beginnende scleritis boven links van de cornea. Veertien dagen later vond Dr. BOS dat er een duidelijke scleritis aanwezig was.

Het bloedbeeld was als volgt: Hb (SAHLI) 65.

Aantal erythrocyten . . .	3.460.000.
Aantal witte bloedcellen . .	7.500.

De laatste waren procentsgewijs als volgt te verdeelen:

Basophiele	1.5.
Eosinophiele	0.5.
Jeugdvormen	0.5.
Staafkernige	7.
Segmentkernige	65.
Lymphocyten	17.5.
Monocyten	8.

De reactie van V. WASSERMANN op lues was negatief.

Het stellen van de juiste diagnose in dit geval plaatste ons voor groote moeilijkheden, daar ook Professor VAN DER VALK zich niet herinnerde ooit eerder een dergelijk geval met overigens zulke scherpe kenteekenen te hebben gezien, terwijl in de literatuur tevergeefs naar een overeenkomend geval werd gezocht.

De volgende mogelijkheden dienden onder oogen te worden gezien: jododerma, bromoderma, pyodermia vegetans, blastomycosis of sporotrichosis. De aanwezige aandoeningen deden beurtelings denken aan een dezer aandoeningen, doch vertoonden ook weer vele verschilpunten.

Voor de pyodermia vegetans, zooals HALLOPEAU deze beschreef, en die een van het begin af pustuleuze, goedaardige en

uiterst chronische vorm van de pemphigus vegetans van NEUMANN vertegenwoordigt, waren geen aanknoopingspunten aanwezig. Eerder werd gedacht aan een vegeteerenden vorm van een overigens banale staphylokokkeninfectie.

Indien we te doen hadden met een jododerma, of met een bromoderma, zou de patiënte tevoren kleinere of grootere doses van een jodium- of van een broomzout hebben moeten innemen. Daar ze vertelde dat ze tot voor korten tijd medicijnen had ingenomen, die haar waren verstrekt door den huismedicus, verzochten we dezen, om ons over den aard dezer geneesmiddelen in te willen lichten. Intusschen werd getracht, sporen van jodium of van broom in de urine aan te toonen.

Dit onderzoek geschiedde als volgt:

a. Bij de urine werd stijfseloplossing gevoegd. Hierna werd sterk salpeterzuur aan het mengsel toegevoegd. Bij aanwezigheid van jodium zou blauwkleuring moeten ontstaan.

b. Bij de urine werden enkele druppels rookend salpeterzuur gevoegd. Daarna werd uitgeschud met chloroform. Eventueel aanwezig jodium zou aan de chloroform een rose kleur moeten geven.

c. Aan de urine werden enkele druppels zoutzuur toegevoegd, benevens een kleine hoeveelheid natriumhypochloriet. Na oplossing werd met chloroform uitgeschud. Bij aanwezigheid van broom zou de chloroform daarna geel tot bruin van kleur moeten worden.

Volgens deze methoden kon echter noch jodium, noch broom worden aangetoond. Intusschen kwam het antwoord van den huisarts van de patiënte, die ons mededeelde, dat ze noch inwendig, noch uitwendig jodium- of broomzouten had gebruikt. De mogelijkheid van een bromo- of jododerma kon dus worden uitgesloten.

In de meening, dat een zoo de belangstelling opeischende aandoening, als onze patiënte vertoonde, niet aan de aandacht zou zijn ontsnapt van de samenstellers van platenatlassen, indien een dergelijk ziektebeeld ooit door hen was waargenomen, werden hierop verschillende van dergelijke werken geraadpleegd, waarbij mijn aandacht viel op de photographie van een huideffloresentie,

welke voorkomt in BROCQ's „Précis-Atlas de Pratique Dermatologique".

Deze afbeelding geeft met verrassende duidelijkheid een efflorescentie weer, geheel zooals wij ze bij onze patiënte aan de beenen ook opmerkten. Vanhier werd mijn aandacht geleid naar de genoemde beschrijvingen door BROCQ en zijn medewerkers van dit ziektebeeld, dat naar mijn weten door andere onderzoekers niet werd beschreven en derhalve wel zeldzaam zal voorkomen.

Een desillusie was het voor ons, dat BROCQ ons niet inlichtte omtrent de aetiologie, dat we derhalve omtrent een aan te wenden rationeele therapie in het duister verkeerden, en dat de prognose van deze gevallen, gezien het feit, dat de drie patiënten, die BROCQ tot het einde toe heeft kunnen observeeren, alle aan hun lijden gestorven zijn, zoo infaust moest worden geacht.

Het gold dus in ons geval, te trachten, den verwekker te vinden. We waren het in zooverre met BROCQ eens, dat het meest gedacht moest worden aan een infectie met staphylokokken, of met een plantaardig microörganisme in den vorm van een blastomycose, een sporotrichose of een aanverwante aandoening.

Zooals we gezien hebben, weifelt BROCQ aanvankelijk het meest tusschen een gegeneraliseerde staphylokokkeninfectie en een blastomycose.

Voor het eerste zou pleiten, dat de kulturen, aangelegd van etter uit de aandoeningen, steeds weer staphylokokken opleverden, en dat de patiënt een verbetering vertoonde na de toediening van een specifieke anti-staphylokokkentherapie. Er tegen pleit volgens BROCQ, dat uit het bloed nimmer staphylokokken werden gekweekt.

Waar de patiënt blijkens de tweede publicatie ondanks de toegepaste therapie is gestorven, vervalt het sterkste argument ten gunste van de staphylokokken-theorie, n.l. dat ex iuvantibus.

Het feit, dat de kulturen van den etter *verschillende* staphylokokkenstammen opleverden bewijst verder, dat deze etter zeker verontreinigd was door staphylokokken, die niet als de veroorzakers van de ziekte kunnen worden aangezien. Daarmee vervalt natuurlijk de waarde van de vondst van staphylokokken voor het bepalen van de aetiologie der aandoening.

In mijn geval heb ik de etter herhaaldelijk in microscopische uitstrijkpraeparaten, gekleurd met borax-methyleenblauw, met polychroom methyleenblauw, en volgens de GRAM-methode, onderzocht op de aanwezigheid van microorganismen, doch in den etter, verkregen uit gesloten, jonge aandoeningen, die niet met andere holten communiceerden, werden nimmer kokken geconstateerd. Evenmin werden ooit uit pus, verkregen uit dergelijke efflorescenties, staphylokokken gekweekt. Dat BROCQ evenwel uit gesloten aandoeningen staphylokokken kon kweeken, behoeft niet te verwonderen, als men bedenkt, dat op iedere huid staphylokokken saprophytair voorkomen, die b.v. langs de haarfollikels tot in de diepte kunnen geraken, zoodat ze ook in een schijnbaar volkomen gesloten nieuwe, vrij oppervlakkige blaarvormige aandoening kunnen worden aangetroffen. Hetzelfde wordt bij verschillende blaarvormingen herhaaldelijk waargenomen. Bovendien kan het voorkomen, dat een aandoening slechts schijnbaar gesloten is. Het bleek me, dat een schijnbaar gesloten nieuwe aandoening in de diepte communiceerde met een in de buurt gelegen efflorescentie, die reeds eenige dagen ouder was, en reeds was opengebroken. De pus hieruit bleek dan ook zoowel bij direct microscopisch onderzoek, als bij het kweeken staphylokokken te bevatten.

Voor een mycose pleit m.n. zeer sterk de positieve agglutinatie van S p o r o t r i c h u m-sporen door het serum van den patiënt in een verdunning van 1 : 150. Bij zijn bespreking van de differentieeldiagnostische mogelijkheden hecht naar myn meening BROCQ zelf niet voldoende waarde aan deze vondst. Hij zegt alleen, deze uitkomst niet te willen gebruiken als bewijs voor een eventueele sporotrichose, daar deze agglutinatie niet specifiek is, doch eveneens positief kan zijn bij andere mycosen. Oordeelende naar de resultaten van de proeven van WIDAL en ABRAMI geloof ik, dat BROCQ hier positiever had kunnen zijn, en dat men kan zeggen, dat deze positieve agglutinatie zoo niet met volkomen zekerheid, dan toch met zeer groote waarschijnlijkheid moet doen aannemen dat we in ieder geval te doen hebben met een aandoening, verwekt door een S p o r o t r i-

chum of een andere, met een Sporotrichum in meerdere of mindere mate verwante schimmel.

WIDAL en ABRAMI toonden in 1908 aan, dat het serum van lijders aan sporotrichose een positieve agglutinatiereactie geeft van een emulsie van Sporotrichum-sporen. Terwijl de kultuur van Sporotrichum beurmanni in serum van sporotrichosepatiënten niet geagglutineerd is, doch geheel hetzelfde beeld geeft, ook microscopisch, als de kulturen in serum van niet aan een mycose lijdende proefpersonen, vertoont een microscopisch onderzoek van een homogene sporensuspensie na toevoeging van serum van sporotrichoselijders een duidelijke agglutinatie van deze sporen. De technische uitvoering van deze reactie geschiedt als volgt: Waar alle Sporotrichum-stammen ongeveer dezelfde resultaten geven, wordt een willekeurige Sporotrichum-stam, niet jonger dan vier weken, en liefst 6 à 8 weken oud, voor de proef uitgezocht. Jongere of oudere kulturen geven veel slechtere, of in het geheel geen resultaten. Een vrij groote hoeveelheid van dit materiaal wordt eerst droog in een mortier fijngewreven en daarna onder druppelsgewijze toevoeging van physiologische zoutsolutie tot een homogene suspensie geroerd. Deze emulsie wordt daarna door een gewoon, vochtig filtreerpapiertje gefiltreerd. De sporen, die gewoonlijk eivormig of elliptisch van vorm zijn, 2 tot 4 μ breed, en 3 tot 6 μ lang, gaan door het filter, terwijl de myceliën er op achterblijven. Het filtraat wordt daarna zoover verdund, dat er niet tengevolge van te grooten rijkdom aan sporen spontane agglutinatie kan optreden. De agglutinatieproef kan ook verricht worden met sporen afkomstig van met formol gedoode, zes weken oude kulturen, of met een sporenemulsie, die bewaard is door toevoegen van formaline. De agglutinatie wordt verricht volgens de gewone methoden, met stijgende serumverdunningen van 1 : 50 tot 1 : 500, macro- of microscopisch. De reactie is na twee uur, of hoogstens 24 uur verblijf bij kamertemperatuur af te lezen.

Het serum van sporotrichoselijders geeft gemiddeld agglutinatie in een verdunning van 1 : 400. In verschillende gevallen werden waarden gevonden die liepen van 1 : 100 tot 1 : 1500. Bij gezonde contrôlepersonen wordt een negatieve reactie ge-

vonden, of hoogstens een agglutinatie bij 1 : 50. Sera van patiënten, lijdende aan niet-mycotische ziekten, reageerden bij 163 contrôlepatiënten van WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD, JOLTRAIN en WEILL hoogstens bij 1:80 in een geval van pneumonie. Een reactie bij 1 : 10 tot 1 : 30 werd eenige keeren vaker waargenomen. Evenwel valt waar te nemen, dat lijders aan een andere mycose dan sporotrichose wel sterkere agglutinaties vertoonen. Zoo worden bij actinomycose, hemisporose en andere schimmelaandoeningen positieve reacties geconstateerd, die gewoonlijk niet hooger gaan dan 1 : 150, de titer, waarbij ook de eerste patiënt van BROCQ reageerde, hoewel GOUGEROT en CARAVEN bij een geval van hemisporose een titer vonden van 1 : 400.

Uit deze gegevens volgt, dat de eerste patiënt van BROCQ zeer waarschijnlijk lijdende was aan een gegeneraliseerde mycose, hoewel alle onderzoekingen, verricht, om een schimmel aan te toonen in de laesies, zonder resultaat bleven.

Mijn verdere onderzoekingen waren er dan ook verder voornamelijk op gericht, bij mijn patiënte aan te toonen, dat deze veronderstelling juist was.

HOOFDSTUK III.

Bespreking van de verschillende mycosevormen.

A. *Eenige opmerkingen over de benamingen der verschillende mycosen.*

De naam mycose is afkomstig van VIRCHOW (1856) en afgeleid van μυκής, schimmel. Onder mycosen worden verstaan alle door schimmels veroorzaakte ziekten. De nadere aanduiding van de mycose geschiedt op drie manieren, n.l. *a.* naar het zieke orgaan, *b.* naar de verwekkende schimmel, *c.* met den ouden naam, die het ziektebeeld droeg, vóórdat bekend was, dat het door een schimmel werd veroorzaakt. Zoo kan men naar de localisatie in een bepaald orgaan spreken van een epidermomycose, een onychomycose, enz., zonder dat men zich uitlaat over den aard van de veroorzaakster. Heeft men de laatste gedetermineerd, dan kan men spreken van een trichophytie, een moniliase, een aspergillose, enz. Nog nauwkeuriger is men, wanneer men in den naam zoowel aangeeft het orgaan, dat getroffen is, als de veroorzaakster van de ziekte. Zoo spreekt men b.v. van bronchomoniliasis, trichophytia barbae, enz. Voor sommige ziekten heeft evenwel de klassieke, ingeburgerde naam de oudste rechten. Zoo spreekt men b.v. steeds van favus, en zoekt men tevergeefs den naam „archoriose". Voor andere ziektegroepen weer is het zeer bezwaarlijk, om te bepalen, in welk genus men de parasiet zal groepeeren, tengevolge van de instabiele botanische of andere kenmerken, die men moet nagaan, om hiertoe in staat te zijn. Bovendien worden de schimmels door meerdere auteurs op verschillende wijzen gegroepeerd, zoodat eenzelfde schimmelsoort meerdere namen draagt, en men niet weet, bij wien zich bij deze naamgeving aan te sluiten. Ook kan het voorkomen, dat een bepaald ziektebeeld met goed bekende verschijnselen door verschillende schimmels kan worden veroorzaakt. Dit ziektebeeld had dan gewoonlijk reeds een naam,

vóórdat bekend was, dat het door een schimmel werd veroorzaakt. In dergelijke gevallen wordt de oude naam dan liefst gehandhaafd. Zoo zal men het eens kunnen zijn over de diagnose „spruw", doch zonder succes twisten over de vraag, of men al of niet te doen heeft met een „moniliase". Alleen in die gevallen, waarbij men zonder veel moeite in staat is, om spoedig uit te maken, welke schimmel de veroorzaakster van een bepaalde ziekte is, hetzij door de klinische verschijnselen, hetzij door een eenvoudig mycologisch onderzoek, in welke gevallen bovendien gewoonlijk ook meer eenheid over de naamgeving aan de schimmel bestaat, geeft men vaak de voorkeur aan een benaming, die de parasiet aanduidt. Dit geldt ook vooral waar gebleken is, dat verschillende ziektebeelden, vroeger alle onder verschillende namen beschreven, veroorzaakt worden door een en dezelfde schimmel. Zoo duidt men, sprekende over epidermophytie, een aandoening aan, veroorzaakt door een Epidermophyton, welke b.v. even goed aan de voeten als in de inguinaalstreek gezeteld kan zijn, terwijl men met den naam eczema marginatum gewoonlijk alleen de epidermophytie van de inguinaalstreek bedoelt. De eerste naam is daarom te verkiezen boven de tweede, vooral ook, daar ieder klinicus door een eenvoudig onderzoek van de schilfers en het aanleggen van een kultuur in staat is, uit te maken, dat men te doen heeft met een Epidermophyton als ziekteverwekker. Den tweeden naam, eczema marginatum, kan men verder gebruiken als een nadere aanduiding van het ziektebeeld in een bepaald geval. De groote ziektegroep van de blastomycosen demonstreert de moeilijkheden, die men gehad heeft bij de naamgeving van ziektebeelden naar de verwekkers. De naam blastomycose is afkomstig van BUSCHKE, die hem ontleende aan den botanicus NAEGELI, die den naam Blastomycetes gaf aan die plantaardige organismen die zich door uitspruiting vermeerderen. Daar de naam „Blastomycetes" tegenwoordig niet meer gebruikt wordt, om een botanische groep weer te geven, gevoelt BUSCHKE er volgens zijn laatste publicaties veel voor, den term „blastomycose" te vervangen door „ascomycose". Dit lijkt me minder gelukkig, daar vele vormen van blastomycose worden veroorzaakt door

schimmels, welke op het oogenblik nog worden ondergebracht bij de Fungi imperfecti, welke groep door meerdere onderzoekers als een afzonderlijke klasse naast de Ascomycetes wordt geplaatst. Men mag dan ook mijns inziens niet zonder meer de groep der Fungi imperfecti opvatten als een onderdeel van de klasse der Ascomycetes. Bovendien zijn er meerdere mycosen, welke door Ascomycetes worden veroorzaakt, en die men derhalve met het volste recht eveneens „ascomycosen" zou mogen noemen, hoewel ze allerminst overeenstemmen met de ziekten welke tot nu toe gewoonlijk nog met den naam „blastomycosen" worden aangeduid. Onder den naam „blastomycose" verstaat men alle ziekten, veroorzaakt door schimmels, die een vorm vertoonen, die we van de gistcellen kennen, n.l. het voorkomen van losliggende cellen, die zich vermeerderen door het vormen van knopvormige spruiten, die zich na rijpen afsnoeren en gemakkelijk van de moedercel loslaten. Het is niet noodig, dat dit de eenige vorm is, waaronder we deze schimmels kennen. Sommige blastomycoseveroorzaaksters worden in het organisme steeds in dezen gistcelachtigen vorm aangetroffen, terwijl ze toch op kunstmatige voedingsbodems myceliumdraden vormen. Zoodoende verstaat men onder blastomycosen verschillende ziektebeelden en ziekten, door schimmels veroorzaakt, die in geheel verschillende botanische groepen thuis behooren. Zoo worden tot de blastomycosen ziekten gerekend, veroorzaakt door schimmels, die naar de door BRUMPT gevolgde indeeling van VUILLEMIN behooren tot de genera Saccharomyces MEYEN, 1838, Cryptococcus KÜTZING, 1833, Endomyces REES, 1870, Monilia GMELIN, 1791, en Mycoderma PERSOON 1822, terwijl er ook nog toe behooren de aandoeningen, veroorzaakt door de schimmels, die BRUMPT betitelt met Adenomyces cruzi DIAS, 1917, Trichosporium pedrosoi (BRUMPT, 1921), Coccidioides immitis (RIXFORD en GILCHRIST, 1897), Rhinosporidium Seeberi (WERNICKE, 1900), Phialophora verrucosa THAXTER, 1915, Proteomyces infestans MOSES en VIANA, 1913, en andere.

B. *Beknopt overzicht der verschillende mycosen.*

Reeds sedert 1839, toen SCHÖNLEIN aantoonde, dat de favus door een schimmel werd veroorzaakt, was bekend, dat schimmels de veroorzaaksters kunnen zijn van dermatosen. REMAK, een leerling van SCHÖNLEIN, had reeds twee jaren te voren de schimmel gevonden in de favusscutula, doch zich niet uitgelaten over het aetiologisch verband tusschen deze plant en de aandoening. LEBERT gaf in 1845 aan de favusparasiet den naam: Oidium schönleinii, doch REMAK wist in hetzelfde jaar, geleid door den beroemden mycoloog LINK, de schimmel van het genus Oidium af te scheiden, en noemde haar Achorion schönleinii, onder welken naam ze tot nu toe nog steeds het beste bekend is. Intusschen had in 1841 ook GRUBY, die de publicaties van SCHÖNLEIN niet kende, onafhankelijk van deze de favusparasiet gevonden. GRUBY ontdekte verder, in 1842, de parasiet van de baardaandoening, die we tegenwoordig kennen als trichophytia ectothrix barbae, en in 1843 die van de trichophytia endotrix van het behaarde hoofd. BERG en GRUBY vonden in deze jaren tevens een plantaardige veroorzaakster van de spruw bij kinderen. LANGENBECK had in 1839 reeds dezelfde of een verwante schimmel gevonden in den darm van een aan typhus gestorven kind. Hij meende echter met den typhusverwekker te doen te hebben.

In 1892 begon SABOURAUD zijn onderzoekingen over de pathogene huidschimmels, waarvan hij in 1910 de resultaten vastlegde in zijn beroemd werk „Les Teignes". Dank zij de door hem toegepaste werkwijzen was het hem mogelijk, verschillende schimmels te differentieeren, die hij, afgaande op de klinische verschijnselen ten opzichte van de haren en de huid, rangschikte in drie hoofdgroepen, n.l. die der Microsporum's, die der Trychophyton's en die der Achorion's, terwijl hij in 1907 afzonderlijk hiervan plaatste het Epidermophyton inguinale, den verwekker van het in 1860 door HEBRA als eczema marginatum beschreven ziektebeeld, welke schimmel in 1905 door CASTELLANI was gevonden in een aandoening van de voeten en door hem Tri-

chophyton cruris was genoemd. De door SABOURAUD aangewende en beschreven methoden van onderzoek worden nog steeds vrijwel ongewijzigd toegepast bij het onderzoek der pathogene schimmels. Intusschen was van meerdere andere ziekten de mycotische natuur bekend geworden. Zoo vond CH. ROBIN in 1852 de schimmel van de pityriasis versicolor, die hij Microsporon furfur noemde, en BURCHARD in 1859 de schimmel, die hij Microsporon minutissimum noemde, als oorzaak van het erythrasma. Als tropische oppervlakkige mycosen vallen verder nog te noemen de piedra van Columbia, veroorzaakt door Trichosporum-soorten, de hodi potsy, of tinea flava van Madagascar, veroorzaakt door Hormo dendron fontoynonti LANGERON, 1913, de khi-huen, of tinea albigena van Zuidoost Azië, veroorzaakt door Glenospora albiciscans NIEUWENHUIS, 1907 en de tokelau of tinea imbricata, van dezelfde wereldstreken, veroorzaakt door Endodermophyton-soorten. Al deze schimmels zijn veroorzaaksters van aandoeningen van meest zeer onschuldig karakter, zeer verschillend van de BROCQ'sche „pseudo-bromurides".

Van ernstiger aard zijn evenwel (afgezien van de aspergillose van de longen, veroorzaakt door Aspergillus fumigatus FRESENIUS, 1775, die ook, evenals enkele andere aspergillussoorten, aandoeningen van de gehoorgang en de neus kan veroorzaken) de mycetomen, de blastomycosen, de sporotrichosen, en eenige zeer zeldzame ziektebeelden, waarvan dikwijls slechts enkele gevallen bekend zijn, zooals de trichosporiose, de enantiothamnose, de acremoniose, de cladiose, de monosporiose, de hemisporose, de parendomycose, de gummeuze oïdiomycose, en de discomycose.

Tot de mycetomen worden gerekend de maduramycosen en de actinomycosen. Het zijn aandoeningen, gekenmerkt door ontstekingsgezwellen, die korrels bevatten van verschillende kleur en afmetingen. Deze korrels, die vaak uit fistels te voorschijn komen, bestaan uit schimmelelementen.

Bij de maduramycosen zijn ze gevormd door stevige, van tusschenschotten (septa) voorziene myceliumdraden met duide-

lijke wanden, die dikwijls chlamydosporen[1]) vormen, bij de actinomycosen daarentegen door zeer fijne draadjes zonder tusschenschotten, zonder duidelijk zichtbare wanden, en zonder chlamydosporen. Als veroorzaaksters van maduramycosen zijn bekend zestien schimmelsoorten, die in negen verschillende genera kunnen worden ondergebracht. De diagnose maduramycose is dus uitsluitend een klinische, waarbij de soort van de ziekteverwekkende schimmel in het midden wordt gelaten. Hetzelfde is eenigszins het geval bij de actinomycosen, waarvan eveneens zestien parasieten bekend zijn, die echter onderling ten nauwste verwant zijn, en die ondergebracht kunnen worden in de genera Cohnistreptothrix PINOY, 1911, en Actinomyces HARZ, 1877. In Europa wordt de actinomycose gewoonijlk veroorzaakt door Cohnistreptothrix israeli (KRUSE, 1896), een schimmel, die anaeroob in de kultuur groeit, en gemakkelijk bij dieren is over te enten, waarbij ze de typische laesies veroorzaakt, en Actinomyces bovis HARZ, 1877, die ook aeroob groeit, en waarvan de overenting op dieren vrijwel altijd negatieve resultaten oplevert.

Ook de klinische verschijnselen bij de mycetomen zijn geheel anders dan die bij de ziekte, die ons interesseert.

Meer overeenkomst bestaat er met de overige genoemde mycosen van ernstigen aard.

C. *De blastomycosen in het algemeen.*

Als blastomycosen zijn het best bekend de zoogenaamde Amerikaansche vorm, of blastomycosis verrucosa van GILCHRIST, het granuloma coccidioides, en de dermatitis verrucosa, ook wel genoemd chromoblastomycosis, terwijl bij paarden de lymphangitis epizootica of pseudomalleus voorkomt, die soms op menschen wordt overgedragen. BUSCHKE en JOSEPH rekenen

---

1) Onder chlamydosporen verstaat men de kysten, die zich bij vele schimmelsoorten uit myceliumdraden kunnen vormen. Ze hebben grooter doorsnee dan de myceliumdraad, waaruit ze zijn voortgekomen, hebben een dikken wand, en een ten koste van de naburige cellen gecondenseerd protoplasma. De chlamydosporen kunnen voorkomen aan het uiteinde der myceliumdraden (terminale chlamydosporen), in het verloop der draden (intercalaire chlamydosporen), of zittend of gesteeld zijwaarts aan de draden (laterale chlamydosporen).

deze vier ziektebeelden tot een hoofdgroep, terwijl een tweede hoofdgroep de zoogenaamde Europeesche vormen omvat. Tot deze groep worden ook eenige buiten Europa waargenomen gevallen gerekend. Terwijl de eerstgenoemde vier ziektebeelden tamelijk goed gedefinieerd zijn, zoowel wat de verschijnselen als wat de verwekkende schimmelsoorten betreft, worden onder de groep der Europeesche blastomycosen zeer verschillende ziektebeelden gerangschikt, waarbij verschillende parasieten werden gevonden. De groep der zoogenaamde Europeesche blastomycosen vormt tot op het oogenblik feitelijk een verzameling van alle in gematigde luchtstreken voorkomende blastomycosen, welke veroorzaakt worden door botanisch niet voldoende te differentieeren of niet voldoende gedifferentieerde gistachtige schimmels, en die niet overeenkomen met de vier vormen van de andere hoofdgroep. Tot deze laatste groep zou men verder nog mogen rekenen een ziekte, die in Brazilië endemisch is, door TREUHERZ in 1929 beschreven als sporocytose en door HABERFELD in 1914 als zymonematosis histosporocellularis. DARIER, die tijdens zijn verblijf in Brazilië deze ziekte daar leerde kennen, vermoedt, dat deze aandoening identiek is aan de in 1906 door DARLING beschreven histoplasmose. BUSCHKE en JOSEPH beschouwen het maligne lymphkliergranuloom van HABERFELD, een vorm van de sporocytose, als een variëteit van het granuloma coccidioides. Bij hun opsomming van vormen vermelden ze verder achter de lymphangitis epizootica tusschen haakjes met een vraagteeken de histoplasmosis van het Panamakanaal. Behalve de genoemde vormen bestaan er nog eenige observaties van zeldzame tropische en subtropische vormen van blastomycose. Ook kan men nog tot de blastomycosen rekenen de oppervlakkige huid- en slijmvliesaandoeningen, veroorzaakt door microörganismen van gistachtigen vorm, en waarvan de spruw bij kinderen en de erosio interdigitalis blastomycetica wel tot de bekendste mogen worden gerekend.

Van de tropische spruw acht ik het nog niet bewezen, dat het een mycose is. In de faeces van lijders aan deze ziekte worden dikwijls M o n i l i a-soorten gevonden, doch niet in alle, terwijl dezelfde schimmels soms ook worden aangetroffen in de faeces

van gezonde personen. ASHFORD deelt onder anderen mede, dat op Porto Rico, waar de tropische spruw zeer veelvuldig voorkomt, bij 5 of 6 % van de oogenschijnlijk gezonde menschen een schimmel, Monilia psilosus ASHFORD, wordt gevonden, terwijl bij 85 % van de spruwlijders deze schimmel aanwezig is. ASHFORD neemt aan, dat Monilia psilosus de veroorzaakster van de spruw is, doch dat in verreweg de meeste gevallen de schimmel eerst als parasiet bij den mensch gaat leven wanneer er reeds een gastro-intestinale aandoening van anderen aard aanwezig is. WACHOWIAK en FLEISHER konden, evenals ASHFORD, bij lijders aan tropische spruw Monilia psilosus uit het bloed kweeken. Ook bericht ASHFORD over een patiënt, bij wien hij faeces onderzocht op ankylostomiasis, waarin hij toevallig Monilia psilosus vond. Een maand later kreeg deze patiënt tropische spruw, en nog eenigen tijd later werd hij opgeomen met de diagnose longabsces. Bij de operatie werd geen longabsces gevonden, doch een tuberculoide consolidatie van de long, zooals ook bij de door CASTELLANI beschreven moniliase van de long wordt waargenomen, en waarin in dit geval Monilia psilosus in groote hoeveelheid werd aangetroffen. Ook GALBREATH en WEISS beschreven een geval van bronchomoniliase, waarbij Monilia psilosus werd gevonden. Dit alles pleit er voor, dat deze schimmel inderdaad als parasiet bij den mensch kan voorkomen, maar bewijst mijns inziens nog niet het causale verband met de tropische spruw.

Vasthoudende aan de gegeven definitie zouden we desnoods ook de sporotrichosen tot de blastomycosen mogen rekenen. Hierbij worden toch zoowel in het levend organisme als in de kulturen gistachtige, spruitende vormen waargenomen. Terwijl echter de gistachtige vormen bij de tot de blastomycoseveroorzaaksters gerekende schimmelsoorten ook in de kultuur overwegen, zijn ze bij de parasieten van de sporothrichosen zeldzaam, en leveren de laatste op verschillende voedingsbodems veel beter gedifferentieerde vormen op, zoodat determineeren van de schimmels veel gemakkelijker is, dan bij de aandoeningen, die men tot de blastomycosen rekent. Bovendien zijn van de sporotrichosen zeer goed beschreven ziektebeelden bekend. Dit alles

maakt, dat de sporotrichosen, zoowel klinisch als ook kultureel, een goed gedefinieerde eenheid vormen.

D. *De ziekte van* GILCHRIST.

De „Amerikaansche" blastomycose van GILCHRIST, die in de Vereenigde Staten niet tot de allerzeldzaamste ziekten behoort, en waartoe ook enkele in andere werelddeelen, waaronder Europa, waargenomen gevallen van blastomycose worden gerekend, werd bestudeerd door GILCHRIST en STOKES in 1896. Reeds in 1892 hadden WERNICKE en POSADAS in Buenos-Aires een ziekte waargenomen bij een Braziliaansch soldaat, waarbij ze microörganismen waarnamen, die ze voor protozoën hielden.

Waarschijnlijk is dit reeds een geval van blastomycose geweest. Het is echter moeilijk uit te maken, welken vorm deze ziekte vertegenwoordigde. Terwijl BUSCHKE en JOSEPH vermoeden, dat het een geval van den GILCHRIST'schen Amerikaanschen vorm was, rekent BRUMPT het geval tot het granuloma of de dermatitis coccidioides, die dan ook wel mycose van POSADAS heet. De laatste veronderstelling is de meest waarschijnlijke, zooals later zal worden besproken. Beide blastomycosevormen zijn trouwens in het begin vaak met elkaar verward. In 1894 had GILCHRIST verder reeds, drie maanden vóórdat BUSSE zijn eerste blastomycosegeval uitvoerig publiceerde, in een hem door DUHRING ter onderzoek gegeven huidstukje van een patiënt, wiens aandoening DUHRING voor een scrophuloderma hield, microörganismen gevonden, waarvan hij aannam, dat ze van plantaardigen aard waren. Hij kon dit echter niet door de kultuur en door dierproeven bevestigen, hetgeen BUSSE en BUSCHKE voor hun geval wel met succes deden. Kort tevoren had in hetzelfde jaar GILCHRIST reeds een tweetal dergelijke gevallen gepubliceerd, waarbij hij parasieten in de weefsels vond, die hij toen echter voor protozoën (coccidiën) hield. Later evenwel namen zoowel GILCHRIST, als ook BUSCHKE aan, dat deze gevallen ook reeds blastomycosen waren geweest.

De blastomycose van GILCHRIST treedt gewoonlijk het eerst aan de onbekleede lichaamsgedeelten op, doch kan verder overal

voorkomen. De aandoening begint als een oppervlakkig, erythemateus, slap aanvoelend, iets pijnlijk papeltje, dat abscedeert en langzaam grooter wordt. De uitbreiding vindt plaats, doordat zich in de directe omgeving steeds nieuwe miliaire abscesjes vormen. Na verloop van eenige maanden heeft de laesie een middellijn van 3 à 5 centimeter. Het is dan een aandoening, die granuleert en zoo een papillomateus uiterlijk krijgt, hier en daar ulceratief. De rand is onregelmatig, verheven, terwijl het centrum vaak iets gedeprimeerd is. De aandoening gelijkt dan veel op een tuberculosis verrucosa cutis, of ook wel op een epithelioom. De randzone is blauwrood verkleurd, en bevat talrijke sub- of intraepitheliale abscessen, die zich voordoen als kleine puntjes. Bij het openen van deze microabscessen komt een taaie, bloedige tot etterige vloeistof te voorschijn, waarin de parasieten gewoonlijk te vinden zijn. De aandoening heeft neiging, serpigineus voort te schrijden, terwijl het centrum onder litteekenvorming geneest. De genezing geschiedt spontaan of door de behandeling.

Meestal zijn meerdere haarden aanwezig bij een patiënt. Soms ontstaan metastasen in de inwendige organen, het beenstelsel of de gewrichten, waarbij de patiënt onder ernstige ziekteverschijnselen ten gronde gaat. Ook kan de ziekte in de longen of het darmkanaal het eerst optreden, waarbij de huid later secundair wordt aangetast. Zoolang alleen de huid is aangetast kan de algemeene toestand heel goed blijven. De ziekte neemt dan gewoonlijk een zeer chronisch verloop, en kan jaren lang vrijwel onveranderd blijven bestaan, met van tijd tot tijd een acute, plaatselijke uitbreiding of het aantasten van een ander huidgedeelte.

De ziekte wordt veroorzaakt door een microörganisme, dat GILCHRIST en STOKES eerst voor een Oidium hielden. In 1898 noemden ze het Blastomyces dermatitidis. VUILLEMIN gaf het in 1901 den naam Cryptococcus gilchristi, terwijl JANNIN het in 1913 Mycoderma gilchristi noemde. DE BEURMANN en GOUGEROT gaven het den naam Zymonema gilchristi en CASTELLANI noemt het Blastomycoides dermatitidis. In de aandoening

worden de parasieten aangetroffen als meestal ronde vormen van gemiddeld 10 μ middellijn. Wanneer ze volwassen zijn, kunnen ze een middellijn krijgen van 20 μ. Ze hebben een dikken wand. Dikwijls ziet men ze in paren, een kleinere bol bevestigd aan een grootere. Blijkbaar is de kleinere uit de grootere ontsproten. Ook kan men ze in kleine groepjes aantreffen. Gewoonlijk zijn ze gephagocyteerd in reuscellen. Tusschen kapsel en protoplasma is een doorzichtige zone. Het protoplasma bevat fijnere en grovere korrels en steeds een of meer vacuolen. Soms ziet men gedegenereerde parasieten in halve-maanvorm.

De kulturen worden aangelegd bij kamertemperatuur op suikerhoudende voedingsbodems. Het kweeken gelukt niet altijd, zelfs soms niet in gevallen, waarbij de schimmel microscopisch in het weefsel werd geconstateerd.

Verschillende beschrijvingen zijn in de literatuur te vinden over de morphologie en de biologische eigenschappen van de schimmel. RICKETS — en BUSCHKE bevestigt diens onderzoekingen — onderscheidde drie typen. Het eerste type, dat het meest voor zou komen, geeft op vaste voedingsbodems bij kamertemperatuur na één tot twee weken perkamentachtige, droge kolonies, waarop zich na eenigen tijd een wit luchtmycelium, op lanugoharen gelijkend, vormt, dat later weer verdwijnt. Als de kultuur ouder wordt, verandert de kleur, die eerst wit was, in een geelachtige. Op vloeibare voedingsbodems wordt geen oppervlaktevlies gevormd. Microscopisch wordt een goed ontwikkeld mycelium waargenomen, bestaande uit lange vertakte draden, welke op onregelmatige afstanden van septa zijn voorzien, en waaraan terminale of laterale sporen ontspringen. Spruiting komt in de kultuur zelden voor, endogene sporen worden nooit waargenomen. De meeste stammen van deze groep hebben slechts een gering gistvermogen, terwijl gelatine niet tot vervloeien wordt gebracht. Het tweede type komt reeds na 3 tot 4 dagen op en vormt vochtige koloniën waarin luchtmycelium slechts rudimentair is ontwikkeld. De oppervlakte der kolonies krijgt later een netvormigen bouw, terwijl oudere kulturen een vuilgrijze kleur vertoonen. Op vloeibare voedingsbodems wordt geen oppervlaktevlies gevormd.

Microscopisch ziet men naast een weinig ontwikkeld myceliumnet ovale en ronde gistachtige cellen, die zich door spruiting vermeerderen. De derde groep is zeldzaam. De groei volgt reeds 2 of 3 dagen na de enting. De kleur der koloniën is van het begin af bruinachtig, en wordt later bruin. Het oppervlak dat eerst vochtig-glinsterend is, wordt later droog en brokkelig. In vloeibare voedingsbodems ontstaan aan de oppervlakte dikke, bruine membranen. Microscopisch lijkt dit type op het vorige. Gistvermogen bestaat slechts zelden, alleen voor maltose. OTA neemt aan, dat dit type identiek is met de parasiet van het granuloma coccidioides.

De vraag doet zich voor, in welke verhouding deze drie door RICKETS onderscheiden typen tot elkaar staan. Het is zeer goed mogelijk, dat alle typen slechts pleomorphieën of polymorphieën van één en dezelfde soort zijn. Het voorkomen van kulturen met veel luchtmycelium kennen we toch ook als pleomorph verschijnsel bij verschillende Trichophyton's, die gewoonlijk korrelig of poederig zijn. Bij sporotrichoseverwekkers zien we zeer sterke polymorphieën, die alle in elkaar over kunnen gaan. Behalve de gewoonlijk voorkomende myceliumvormen kunnen we daar ook soms spruitvormen („formes levures") aantreffen. HAMBURGER toonde bij vier schimmelstammen, gekweekt uit gevallen van gegeneraliseerde blastomycosen, aan, dat groote morphologische verschillen kunnen ontstaan tengevolge van verschil in levensvoorwaarden, vooral van temperatuur. Ik kon zelf vaststellen, dat de langere of kortere tijd, die verloopt tusschen twee overentingen, van veel belang is voor den vorm, die de nieuw overgeënte kultuur zal aannemen, waarbij ook de ouderdom van den voedingsbodem, en daarmee het vochtgehalte, van grooten invloed is. ARZT kon bij een blastomycosepatiënt twee morphologisch verschillende stammen kweeken, den eenen uit de laesies, den anderen uit het stroomende bloed, die ook verschillend waren, wat hun biochemische eigenschappen betrof. Werd echter de eene stam bij dieren ingespoten, en kweekte hij dan weer de schimmel uit de ontstane laesies, dan zag hij vormen, die met beide stammen morphologisch overeenkomst vertoonden.

Ook MELLON kon twee morphologisch verschillende schimmelstammen kweeken bij de GILCHRIST'sche blastomycose, al naar hij de parasiet kweekte uit een oudere of uit een versche efflorescentie. In een der variëteiten kon hij asci aantoonen, met vier ascosporen [1]). BUSCHKE en JOSEPH willen hierom de parasiet onderbrengen in de klasse der Ascomycetes, welke klasse is gekenmerkt door de vermeerdering door middel van ascosporen, en door mycelium, wanneer dit althans aanwezig is, voorzien van septa. CASTELLANI rekent de parasiet evenwel tot de klasse der Fungi imperfecti FUCKEL, 1869, welke gekenmerkt is door de vermeerdering door vrije sporen, die nimmer in een holte besloten zijn, en door het aanwezig zijn van een van septa voorzien mycelium. Deze klasse dient te worden beschouwd als een voorloopige, waarbij worden ingedeeld de lagere schimmels, waarvan de verwantschap met hoogere Fungi nog niet nader vastgesteld kan worden. De verdere indeeling van CASTELLANI is: Onderklasse der Hyphales VUILLEMIN, 1910, of Hyphomycetes FRIES, gekenmerkt door het afwezig zijn van accessoire fructificaties. (Tot deze onderklasse behooren alle voor menschen parasitaire Fungi imperfecti.) Orde der Thallosporales VUILLEMIN, 1910, gekenmerkt doordat de myceliumdraden dikker zijn dan 1 μ en door de vermeerdering door middel van thallosporen [2]). Onderorde der Blastosporineae VUILLEMIN, 1911, die

[1]) Onder asci verstaat men cellen, waarbinnen zich een aantal sporen vormt, dat wisselt van 2 tot 32. Deze (endo-)sporen noemt men ascosporen.

[2]) Thallosporen zijn sporen, ontstaan uit het thallium, het uit myceliumdraden bestaande vegetatieve lichaam van de schimmel. *Vuillemin* kent drie vormen van thallosporen, namelijk:

1°. Blastosporen, ronde sporen, door spruiting ontstaan uit soortgelijke sporen of uit mycelium.

2°. Arthrosporen (of oïdien) ontstaan uit de myceliumdraden, nadat deze eerst door talrijke septa zijn verdeeld, waarna de draden zich hier splijten, zoodat fragmenten ontstaan met vierkante hoeken, welke zich daarna tot ronde sporen kunnen afronden. Het is beter, deze sporen niet conidiën te noemen zooals sommige auteurs doen, doch dezen naam te blijven gebruiken voor de terminale sporen, die door uitspruiting ontstaan uit een myceliumdraad, dikwijls op een sporendrager, zooals de sporen van Aspergillus en Penicillium. Conidiën verliezen na hun vorming het vermogen, om ter plaatse myceliumdraden of nieuwe sporen uit te zenden. Wanneer er snoervorming optreedt, is deze dan ook steeds basipetaal.

3°. Chlamydosporen (zie noot op blz. 25).

gekenmerkt is door de vermeerdering door middel van blastosporen. Familie der Oosporaceae SACCARDO, 1886, waarbij myceliumdraden aanwezig zijn, en de sporen typisch in ketens zijn gerangschikt. Genus Blastomycoides CASTELLANI, 1926, door den auteur als volgt gedefinieerd: „Oosporaceae met sterk ontwikkeld mycelium en luchthyphae op glucose-agar en met eveneens sterk ontwikkeld mycelium en somtijds laterale conidiën in glucose-bouillon of in druppelkulturen in peptonwater. Geen gasvorming door gisting in suikers. Deze fungi zijn in de laesies aanwezig in den vorm van groote ronde of ovale cellen, soms in spruitenden toestand, met duidelijke dubbele omtrekken en met inwendige sterke korreling, zonder mycelium." CASTELLANI heeft onlangs zijn onderzoekingen gepubliceerd over de fungi, welke in Noord-Amerikaansche blastomycosegevallen worden gevonden. Hij onderscheidt hierbij vier soorten, welke bij alle tot het genus Blastomycoides rekent. Behalve Blastomycoides dermatitidis, die hij identificeert met de schimmel van GILCHRIST en STOKES, onderscheidt hij Blastomycoides immitis, die hij voor identiek houdt met de nog te bespreken parasiet van het granuloma coccidioides, en verder Blastomycoides tulanensis en Blastomycoides lanoginosus. CASTELLANI onderscheidt deze vier soorten volgens de eigenschappen, die in de bijgevoegde tabel te vinden zijn:

Voedingsbodem	1% Mannitol-agar		Gelatine	Serum
	Groei	Zwart pigment	Vervloeiïng	Vervloeiïng
B. immitis	met weinig pluis	+	+	+
B. dermatitidis . .	met weinig pluis	0	+	+
B. tulanensis . . .	veel pluis, op katoen gelijkend	0	0	0
B. lanoginosus. . .	wolachtig pluis	0	+	+

Men kan zich voorstellen, dat meerdere van deze schimmels, welke door CASTELLANI als vier verschillende parasieten worden beschouwd, door anderen zijn gehouden voor meerdere typen van een en dezelfde schimmel. Dit is ook nog een verklaring voor de resultaten van het onderzoek van RICKETS.

De eigenschappen, die CASTELLANI aan Blastomycoides immitis toekent, volgen uit de tabel en uit de definitie van het geheele genus. Deze eigenschappen wijken, zooals men ziet, weer meer of minder af van de eigenschappen, die RICKETS bij zijn drie typen constateerde.

In de indeeling der fungi, welke CASTELLANI publiceerde in 1926 (Adolph Gehrmann lectures of the University of Illinois College of Medicine), plaatste hij de parasiet van GILCHRIST en STOKES, evenals VUILLEMIN oorspronkelijk deed, nog bij het genus Cryptococcus KÜTZING, 1833. Dit genus wordt gerekend tot de familie der Cryptococcaceae KÜTZING, 1833, welke familie de Blastosporineae bevat, waarbij de myceliumdraden weinig van de sporen verschillen. Beide vertoonen een vorm als die van gistcellen. De sporen worden geheel gevormd door uitspruiting uit de myceliumdraden en liggen nooit in ketens. Van deze familie bevat het genus Cryptococcus de pathogene soorten met goed ontwikkelde dubbele omtrekken, waarbij de vegetatieve elementen kort blijven. Ze bevatten geen vetbolletjes, en tegelijkertijd slechts één uitspruiting. Ze kunnen worden gekweekt en vormen gewoonlijk op vloeibare voedingsbodems geen dik vlies aan de oppervlakte.

Daar meerdere malen het genus Cryptococcus nog ter sprake zal komen, volgen hier nog eenige opmerkingen over dit genus, waaraan verschillende auteurs verschillende eigenschappen toekennen. Zoo vinden we dit genus bij BRUMPT besproken onder de klasse der Ascomycetes, familie der Saccharomycetaceae of Exoasceae. Deze indeeling wekt op het eerste gezicht eenige bevreemding, als men leest, dat BRUMPT tot het genus Cryptococcus KÜTZING alle schimmels rekent, die geen mycelium vormen, zich uitsluitend vermeerderen door knopvorming, en geen asci vertoonen. BRUMPT geeft toe, dat deze schimmels, afgaande op haar morphologische eigenschappen, bij de onderorde der Blastosporineae thuis behooren, doch oordeelt dat ze overigens zijn te beschouwen als anascospore (geen ascosporen vormende) vertegenwoordigsters van het genus Saccharomyces MEYEN, welk genus tot de Ascomycetes behoort.

Terwijl CASTELLANI vermeldt, dat bij het genus Cryptococcus de vegetatieve elementen kort blijven, zegt BRUMPT dus uitdrukkelijk, dat de schimmels die men bij dit genus mag onderbrengen geen mycelium vormen. Ook OTA, die in 1924 een nieuwe systematische indeeling der pathogene, asporogene (= anascospore) gistachtige schimmels (blastomyceten) publiceerde, gevoelt, evenals meerdere medici, een behoefte, de schimmels, welke mycelium vormen, te scheiden van de myceliumvrije, en brengt de laatste onder in het genus Cryptococcus, terwijl hij de mycelium vormende asporogene blastomyceten in verschillende andere genera onderverdeelt. Hiertegenover staat de indeeling van meerdere botanici, die de myceliumvrije schimmels met andere, welke mycelium vormen, gezamenlijk onderbrengen in het genus Cryptococcus of het genus Torula. Dit geschiedt naar analogie van de indeeling der sporogene blastomyceten, die door botanici veel beter konden worden bestudeerd dan de asporogene, zoodat over de indeeling geen diepgaande meeningsverschillen meer bestaan. Bij deze sporogene blastomyceten heeft men myceliumvormende schimmels tezamen met myceliumvrije in één genus ondergebracht. Zoo is het te verklaren, dat botanici als POLLACCI en NANNIZZI tot het genus Cryptococcus KÜTZING schimmels rekenen, die de volgende eigenschappen vertoonen: „Vegetatieve cellen met knopvormige uitspruitingen, rond, ovaal, elliptisch of citroenvormig; hyaline, geelachtig of rose gekleurd, dikwijls inwendig gekorreld; solitair of in korte snoeren, of ook pseudomycelium of een vertakt mycelium vormend. Geen asci. Chlamydosporen (cellulae perdurantes) dikwijls aanwezig."

BRUMPT, die de schimmel van GILCHRIST en STOKES Mycoderma dermatitidis noemt, naar JANNIN, rekent haar tot het genus Mycoderma PERSOON, 1822, welk genus gekenmerkt is door de vorming van arthrosporen en een door septa verdeeld mycelium met een dikte, grooter dan 1 μ. De kulturen vormen op vloeibare voedingsbodems een vlies, terwijl de kulturen op vaste voedingsbodems een vochtige laag vormen, welke gelijkt op kulturen van gistcellen.

Het genus Mycoderma behoort in de door BRUMPT ge-

volgde indeeling van VUILLEMIN tot de onderorde der Arthrosporineae, dat is de onderorde der Thallosporales, waarbij de vermeerdering plaats vindt door arthrosporenvorming.

Dat de schimmel van GILCHRIST en STOKES nog zoo verschillende benamingen draagt, kan verklaard worden door de uiteenloopende eigenschappen, die aan bepaalde genera worden toegekend door verschillende auteurs, en verder door de verschillende resultaten van de gedane waarnemingen, waarbij het waarschijnlijk is, dat men geheel verschillende, hoogstens aan elkaar verwante schimmelsoorten heeft onderzocht als de parasiet van GILCHRIST en STOKES, terwijl het ook zeer goed mogelijk is, dat een sterke pleo- of polymorphie van de schimmel het onderzoek bemoeilijkt. Ook is het van belang, welke observatiemethode men gebruikt. Ik kon constateeren, dat schimmels die in druppelkulturen geen mycelium vormden, op glucoseagar duidelijke lange draden vertoonden. OTA beschrijft het zelfde verschijnsel.

Histologisch is de blastomycose van GILCHRIST in de eerste plaats gekenmerkt door veranderingen in de epidermis, bestaande uit een hyperplasie, vooral uitgaande van de diepere lagen van de epidermis, waarbij epitheelstrengen zich vertakken en samensmelten tot diep in het corium. Het stratum basale behoudt, ondanks de sterke woekering van het stratum spinosum, zijn normalen palissadenbouw, een voornaam kenmerk ter onderscheiding van carcinoom. GANS wijst er op, dat deze epitheelverandering zeer veel gelijkt op de epitheelveranderingen, die men soms bij tuberculosis verrucosa cutis tegenkomt. Bij de laatste valt echter vooral de sterke hyperkeratose op, welke bij de GILCHRIST'sche ziekte ontbreekt. In het gewoekerde epitheel vindt men verder steeds microabscessen, bestaande uit polynucleaire leucocyten, afgestooten epitheelcellen, kernbrokken, erythrocyten en „blastomyceten", doch de laatste slechts in gering aantal. Ook zijn er soms reuscellen in gelegen. De microabscessen zijn verschillend van grootte. Sommige bevatten slechts een gering aantal leucocyten, terwijl andere met het bloote oog waarneembaar zijn. De epitheelwoekering kan zich uitstrekken tot de subcutane spieren, en omsluit de haarfollikels en de

zweetklieren. Verspreide leucocyten komen er ook in voor.

In het corium vallen verschijnselen van chronische en subacute, soms van acute ontsteking op. De bloed- en lymphvaten zijn vermeerderd en verwijd. Rondom de vaten ziet men opeenhoopingen van cellen, bestaande uit lymphocyten, polynucleaire leucocyten, plasmacellen, mastcellen, epitheloide cellen en LANGHANS'sche reuscellen. Ook in het corium ziet men microabscessen. Parasieten zijn te vinden in de microabscessen en afgekapseld binnen in de reuscellen. Ze zijn gemiddeld 10 μ groot, rond, voorzien van een membraan met dubbelen omtrek, en worden soms in spruitenden toestand aangetroffen. Ze zijn gewoonlijk niet talrijk en worden in een GRAM-WEIGERT-praeparaat donkerblauw gekleurd. Niet in alle gevallen zijn ze in het weefsel te vinden.

Autoïnoculatie door krabben komt herhaaldelijk voor. Dat de ziekte ook bij gezonde menschen kan worden overgebracht, bewijst het geval van EVANS, die de autopsie verrichtte van een patiënt, die gestorven was aan een gegeneraliseerde blastomycose, en zich daarbij met blastomycose infecteerde.

De virulentie voor dieren is zeer verschillend. Als proefdieren worden gebruikt muizen, ratten, cavia's, konijnen, honden en apen. In vele gevallen had de subcutane inoculatie bij verschillende proefdieren negatieve resultaten. Dit geldt zoowel voor het inbrengen van ziek weefsel, als voor dat van de parasieten uit de kultuur. Bij intraveneuze en intraperitoneale inbrenging van kultuurmateriaal ontstaan er gewoonlijk in de inwendige organen, vooral in de longen, ontstekingshaarden, of ook wel pseudotuberkels met verkazing. Soms ook ontstaan ulcera en abscessen, die een reinkultuur van de parasiet bevatten. Wanneer de infectie langs subcutanen weg gelukt, en dit geldt ook voor de infectie door middel van inwrijven van kultuurmateriaal in de gescarificeerde huid, ontstaan gewoonlijk abscessen met dradentrekkende pus, waarin parasieten worden gevonden. Vaak geneest de aandoening spontaan. Het gelukt niet, om specifieke huidveranderingen te doen ontstaan, gelijk deze bij menschen voorkomen.

Immuniteitsverschijnselen zijn, in tegenstelling met de door de

meeste bacteriën veroorzaakte ziekten, bij blastomycosen in het algemeen slechts in zeer geringe mate aanwezig.

RIBAUDI, en NEUBER en RÖHLICH berichten over positieve complementbindingsreacties bij patiënten, lijdende aan de ziekte van GILCHRIST. Het is merkwaardig, dat het hier in beide gevallen een in Europa waargenomen geval van GILCHRIST'sche blastomycose zou betreffen. Nu ben ik eenigszins sceptisch gestemd tegenover de Europeesche autochthone gevallen van de ziekte van GILCHRIST. De gevallen zijn zeer sporadisch, en de onderbrenging bij de GILCHRIST'sche ziekte geschiedt op uiteenloopende gronden, die bij nadere critische beschouwing niet steeds voldoende zijn. Om een blastomycose tot den GILCHRIST'schen vorm te rekenen moeten het klinische ziektebeeld, de resultaten van het pathologisch-anatomisch onderzoek en de mycologie overeenstemmen met die van deze aandoening. Wat de mycologie betreft, moet, wanneer uit de aandoening van den patiënt, of uit de bij proefdieren ontstane laesies na inoculatie met etter of weefsel van den patiënt, de specifieke schimmel niet wordt gekweekt, althans in de laesies of den etter deze kunnen worden aangetoond. De schimmel is gemakkelijk herkenbaar, zooals van de afbeeldingen der Amerikaansche auteurs blijkt. Wanneer het klinische beeld en het pathologisch-anatomisch substraat al overeenstemmen met de beelden, die men vindt bij de GILCHRIST'sche ziekte, en de schimmel, die uit de aandoening wordt geïsoleerd, niet met de parasiet van GILCHRIST en STOKES overeen komt, dan mag men het geval niet als een blastomycose van GILCHRIST betitelen. Omgekeerd acht ik het wel geoorloofd, om de diagnose „blastomycose van GILCHRIST" te stellen, indien de GILCHRIST'sche parasiet wordt gevonden als veroorzaakster van de aandoening, ook wanneer het klinische en het histologische beeld afwijkingen vertoonen van die welke bij deze ziekte gewoonlijk worden waargenomen. Evenals men alle aandoeningen, waarbij de tuberkelbacil als verwekker wordt gevonden, ongeacht klinisch en histologisch beeld, tuberculose mag noemen, moet ook voor de indeeling der mycosen de aard van de parasiet de voornaamste factor uitmaken. Alvorens men het voorkomen van autochthone gevallen van GILCHRIST'sche ziekte in Europa aan-

neemt, moet derhalve eerst bewezen worden, dat de parasiet van GILCHRIST daar kan worden gevonden. Dit is van te meer belang, omdat de ervaring leert, dat de geographische verbreiding van verschillende pathogene schimmels voor vele soorten slechts een beperkte is. Wanneer mycosen, door een bepaald microörganisme veroorzaakt, in bepaalde landstreken vrij dikwijls worden gezien, terwijl ze in andere landen niet voorkomen, dan kan men dit het beste verklaren, doordat het bewuste microörganisme in de eene streek wel, in de andere niet voorkomt, althans in die gevallen waarbij andere verklarende omstandigheden, als verschillen in klimaat der landstreken of leefwijze der inwoners, niet in aanmerking komen. Wanneer de parasiet van GILCHRIST derhalve in Europa voor zou komen, is het bevreemdend, dat, terwijl de blastomycose van GILCHRIST in de Vereenigde Staten niet tot de zeldzaamheden behoort, het voorkomen van deze ziekte in Europa slechts tot enkele gevallen beperkt zou blijven, bij welke gevallen bovendien niet een parasiet kon worden gekweekt, welke met die van GILCHRIST overeenstemt. Het komt mij voor, dat bij de in Europa beschreven gevallen van GILCHRIST'sche ziekte de diagnose meer op het klinische en het histologische beeld werd gesteld, dan op den aard van het veroorzakende microörganisme. Wanneer men bedenkt, hoeveel overeenkomst geheel verschillende ziekten, zooals syphilis en tuberculose, kunnen vertoonen, zoowel klinisch als pathologisch-anatomisch, dan begrijpt men, hoe gevaarlijk het is, om nauw aan elkaar verwante ziekten, zooals verschillende vormen van blastomycose, van elkander te onderscheiden alleen op deze beide kenmerken, zonder dat men zich rekenschap geeft van den aard der parasieten.

Nu ziet men echter soms, dat tot de GILCHRIST'sche ziekte worden gerekend gevallen, waarbij weliswaar klinisch en histologisch beeld meer of minder met die van deze aandoening overeenkomen, doch waarbij het mycologisch onderzoek òf negatief verliep, òf zelfs afwijkingen vertoonde met de vondsten bij de Amerikaansche blastomycose, of waarbij de parasiet wel gekweekt werd, doch niet nader botanisch gedetermineerd. Ook de in Amerika waargenomen gevallen zijn niet alle vol-

doende geobserveerd, doch bij de betere bekendheid met en het veelvuldiger voorkomen van deze ziekte in Amerika is het meer waarschijnlijk, dat deze minder goed geobserveerde gevallen werkelijk tot de GILCHRIST'sche ziekte behooren, dan bij de Europeesche het geval is.

De literatuur over het geval van REBAUDI was voor mij niet toegankelijk, doch van het geval van NEUBER en RÖHLICH betwijfel ik het ten zeerste, of dit wel tot de ziekte van GILCHRIST mag worden gerekend, daar NEUBER de diagnose stelde op de klinische en histologische beelden. Wanneer de door NEUBER afgebeelde lichaampjes inderdaad blastomyceten zijn, wat mijns inziens niet zeker is, dan komen ze toch in vorm en aantal allerminst overeen met de parasiet van GILCHRIST en STOKES. De uit den etter gekweekte schimmelsoort is botanisch niet gedifferentieerd. Afgezien van de vraag, of dit geval terecht of ten onrechte wordt gerekend tot de ziekte van GILCHRIST, is het voor het blastomycosevraagstuk van groot belang wegens de door NEUBER en RÖHLICH genomen proeven op immuunbiologisch gebied. De uit gesloten aandoeningen gekweekte gistachtige schimmel veroorzaakte bij den patiënt na inwrijven op een gescarificeerd huidgedeelte na twee tot drie dagen hevige allergische symptomen. Ook gelukte het, wanneer tenminste de ingebrachte schimmels tengevolge van deze reactie niet werden uitgestooten, door inoculatie bij den patiënt zelf met de gevonden parasiet in de huid een absces te doen ontstaan, waarin de blastomyceten kultureel weer waren aan te toonen. Therapeutisch werd een waterig extract van de gekweekte schimmels subcutaan geïnjiceerd. Terwijl drie contrôlepersonen op dezelfde injectie slechts met een geringe roodheid reageerden, ontstond er bij den patiënt een hevige ontsteking op de injectieplaats, met een infiltraat, dat acht dagen na de injectie verweekte. Ook ontstonden er duidelijke haardreacties in de zieke huidgedeelten. Wegens de abscesvorming kon dit extract voor therapeutische doeleinden niet worden gebruikt, waarom volgens een andere methode een tweede werd bereid, dat geen aanleiding gaf tot abscesvorming. De patiënt, die reeds gedurende vijf jaren op verschillende wijzen was behandeld, genas in enkele weken na

de injecties met dit extract. Vermeldenswaard vind ik het uiterlijk der litteekens, welke NEUBER bij zijn publicatie afbeeldt, en die talrijke kleine intrekkingen vertoonen, zoodat het litteeken een reticulair beeld vertoont, waarin deze intrekkingen de mazen vormen. Hetzelfde beeld vertoonden de litteekens van mijn geval van de ziekte van BROCQ, PAUTRIER en FERNET na genezing. Bij andere aandoeningen is een litteekenvorming van dit type mij niet bekend.

NEUBER en RÖHLICH verrichtten hun complementbindingsreacties op twee wijzen. Als antigeen werd gebruikt een alcoholisch extract van een van den patiënt verkregen kultuur. Bij de eerste proef werden gebruikt gelijke deelen 10% patiëntenserum, 10% complement, 5% schapenbloedlichaampjessuspensie, getitreerd schapenbloedhaemolysine en trapsgewijze antigeenverdunningen van 3% tot 30%. Als contrôles liepen twee normale sera mee. Het patiëntenserum gaf bij alle gebruikte antigeenverdunningen sterkere complementbinding dan de twee normale sera, en wel was de reactie ± bij 3%, + bij 5%, ++ bij 10% en 15% en +++ bij 20% en 30%. De reacties bij de normale sera waren evenwel slechts tot en met 10% antigeen negatief, bij 15% waren ze ±, bij 20% + of ++, en bij 30% ++. Bij een tweede proef werd 5% antigeen genomen, doch de patiëntensera werden in trappen van 5% tot 50% toegevoegd. Weer liepen als contrôles twee normale sera, van andere personen, dan bij de eerste proef, mee. De resultaten bij het patiëntenserum waren: + bij 5% of ++ bij 10%, ++ bij 20% en 30% en +++ bij 50%. De normale sera begonnen echter bij 20% ook reeds positieve reactie te vertoonen. Een derde proef, gelijk aan proef no. 2, doch met 10% antigeen, gaf nog geringer verschillen tusschen het serum van den patiënt en van de twee normale proefpersonen. Onvolkomen haemolyse is derhalve bij normale sera ook reeds aanwezig bij waarden voor complement- en serumverdunning, die ook bij de reactie van v. WASSERMANN op lues gebruikelijk zijn, en waarbij dan normale sera een volkomen negatieve reactie behooren te geven, d.w.z. volkomen haemolyse. Dat dit bij de proeven van NEUBER en RÖHLICH niet het geval was, kan komen,

doordat het haemolytisch systeem niet deugde, of, wat waarschijnlijker is, doordat het antigeen zelf reeds groote hoeveelheden complement in staat was te binden, of op andere wijze in staat was, de haemolyse tegen te gaan. Het gebruikte antigeen heeft dus, behalve zijn specifieke antigeeneigenschappen, nog andere, moeilijk te bestudeeren eigenaardigheden, die de haemolyse tegengaan. Het is niet onmogelijk, dat eigenschappen van het patiëntenserum, andere dan de aan de specifieke daarin voorkomende antilichamen gebondene, in staat zijn, de haemolyse verhinderende werking van het antigeen te bevorderen, doordat op eenige wijze deze eigenschappen worden versterkt. Het lijkt me daarom gevaarlijk, om conclusies te trekken uit de resultaten van de genoemde complementbindingsreacties, temeer daar bij de WASSERMANN'sche reactie op lues vrij dikwijls reacties worden waargenomen, met niet sterker graad van positiviteit uitstekend boven de gemiddelde als negatief te beschouwen reacties, aan welke positieve reacties dan gewoonlijk weinig of geen bewijskracht kan worden toegekend bij het stellen van de diagnose.

Ook TARCHINI vond in een geval een geringe haemolysevertraging. Dezelfde auteur constateerde een positieve agglutinatiereactie van 1 : 100.

FREEMAN en WEIDMAN namen negatieve seroreacties waar bij de ziekte van GILCHRIST evenals STEIN en RUDOLF MÜLLER.

De patiënt van STEIN vertoonde een positieve cutireactie bij intracutane injectie van kultuurmateriaal, verkregen van een door GILCHRIST aan STEIN gezonden stam van de GILCHRIST-STOKES'sche parasiet, terwijl contrôlepersonen negatief reageerden. De patiënt reageerde niet op trichophytine-injecties, zoodat de huidreactie als specifiek moet worden opgevat. Na het verrichten van deze cutireactie verbeterde de toestand van den patiënt. STEIN gelooft daarom aan de mogelijkheid van therapeutische beïnvloeding van het ziekteproces door een vaccin, doch durft hierover geen oordeel uit te spreken.

Therapeutisch wordt gewoonlijk met succes gegeven joodkali in hooge doseering, en plaatselijk röntgenbestraling. Verschillende antiparasitica worden verder nog voor uitwendige applicatie aangeraden. Bij gegeneraliseerde vormen is van plaatselijk

therapeutische maatregelen weinig heil te verwachten. Volgens STEIN werkt de joodkali niet bactericide. Bij sporotrichose is joodkali het geneesmiddel bij uitnemendheid. De resultaten zijn hierbij nog veel beter over het algemeen, dan bij blastomycose. Toch kon STEIN aantoonen, dat 10 % joodkalitoevoeging aan glucose-bouillon de sporotrichoseparasieten slechts zeer weinig in haar groei belemmert. Ratten, die systematisch voorbehandeld waren met joodkali-injecties kon hij toch nog infecteeren met sporotrichose. Volgens STEIN komt bij alle mycosen de therapeutische werking eerst tot stand, wanneer het specifieke granulatieweefsel aanwezig is. De resorptie van dit weefsel wordt door de jodiumzouten belangrijk versneld. Al deze proeven hadden DE BEURMANN en GOUGEROT vóór 1912 ook reeds genomen, met dezelfde resultaten. Ze verklaren echter de werking van jodiumzouten anders. Ze nemen n.l. aan, dat de phagocytose door jodiumzouten wordt bevorderd, en dat zoodoende de parasieten worden onschadelijk gemaakt.

E. *Het granuloma coccidioides.*

Het granuloma coccidioides is het onderwerp en de oorzaak van veel strijd en verwarring.

Zoo lezen we bij BRUMPT: „Cette maladie, assez fréquente en Amérique, au Brésil en particulier .....", bij CHIPMAN en TEMPLETON: „In a total of seventy-eight reported cases of granuloma coccidioides, in which the residence of the patients was known, seventy came from California", en bij BUSCHKE en JOSEPH: „Diese Erkrankung scheint eigentümlicherweise auf bestimmte Landstriche Südamerikas (pazifische Küste) beschränkt zu sein. ROCHA DA LIMA spreekt over een „in Nord- und Südamerika weit verbreitete Krankheit". DARIER bericht, op zijn reis naar Brazilië in 1929 in de kliniek van RABELLO, in het ziekenhuis Santa Casa de Misericordia vijf of zes negers of mulatten met granuloma coccidioides te hebben gezien.

Zeker is, dat de gevallen in de Vereenigde Staten voornamelijk in Californië voorkomen en wel voornamelijk in de San Joaquin Valley. Als vaststaande kunnen we dus in ieder geval wel aan-

nemen, dat de ziekte zoowel in Brazilië als in Californië voorkomt, en dat de verschillende auteurs tot zulke uiteenloopende uitspraken komen door de vele taalverschillen, die beletten, om voldoende kennis te nemen van de in het buitenland verschenen publicaties.

Veel is eerst ook gestreden over de vraag, of men te doen had met een ziekte, verwekt door een protozoön, een coccidium, of door een op een coccidium gelijkende schimmel. De kultiveering van de parasiet besliste ten gunste van de laatste opvatting.

Het eerste bekende geval is het reeds genoemde van WERNICKE uit 1892. POSADAS bestudeerde dit zoo uitvoerig, dat uit de praeparaten thans met vrij groote waarschijnlijkheid kan worden gezegd, dat dit een geval van granuloma coccidioides is geweest, al miskende hij de plantaardige natuur van de parasiet. Het gelukte hem, de inoculabiliteit van ziek weefsel bij verschillende laboratoriumdieren, onder anderen apen, aan te toonen. De praeparaten toonen ook duidelijk de parasieten in het weefsel van een aap aan op de illustraties, die BRUMPT geeft, naar origineele praeparaten uit de collectie van R. BLANCHARD.

Lang is er ook over getwist, of het granuloma coccidioides al of niet identiek is met de ziekte van GILCHRIST. In het begin zijn beide aandoeningen dikwijls met elkaar verward, doch thans zijn ze duidelijk van elkander te onderscheiden, waartoe de arbeid van MONTGOMERY en MORROW in 1904 reeds belangrijk heeft bijgedragen. Toch zijn er nog steeds auteurs, die de identiteit van beide aandoeningen blijven bepleiten.

Het granuloma coccidioides heeft veel meer neiging dan de ziekte van GILCHRIST, om zich te generaliseeren, ook in gevallen, waarbij de infectie in de huid plaats vindt. De ziekte eindigt dan ook meestal letaal en neemt een veel sneller verloop. Terwijl bij de ziekte van GILCHRIST de lymphklieren zelden zijn aangetast, breidt het granuloma coccidioides zich gaarne langs de lymphbanen uit, waarbij het klierzwellingen doet ontstaan. Dit wordt toegeschreven aan het vermogen van de parasiet, om zich door endogene sporenvorming snel te vermeerderen. De microabscessen in de randzone der laesies, die typisch zijn voor de ziekte van GILCHRIST, ontbreken bij het granuloma coccidioides.

OPHÜLS onderscheidt bij het granuloma coccidioides drie klinische typen, namelijk 1° een type, waarbij primair huidlaesies ontstaan, en later generalisatie optreedt, 2° een type met primaire longaandoeningen, en later generalisatie, zonder dat de huid wordt aangetast, 3° een type waarbij primair longaandoeningen ontstaan, en secundaire huidlaesies worden waargenomen. De huidlaesies bij het granuloma coccidioides bestaan uit pijnlooze subcutane of cutane zwellingen, die geïsoleerd blijven, of conflueeren, en die soms aan leishmaniosen, of aan mycosis fungoides doen denken. Ook komen papulo-pustuleuze en verruqueuze erupties voor. Soms doet de aandoening denken aan huidtuberculose, of ook wel aan tuberculose van de lymphklieren of aan lymphogranulomatosis. De patiënten gevoelen zich ziek en koortsen en gaan onder kachectische verschijnselen ten gronde. Sommige gevallen verloopen zonder dat er huidaandoeningen bij voorkomen. Bij de autopsie kan men in alle organen afwijkingen vinden, die veel gelijkenis hebben met tuberculose.

De parasiet, die de ziekte veroorzaakt, wordt gewoonlijk Coccidioides immitis genoemd (RIXFORD en GILCHRIST, 1896). Andere namen zijn: Coccidioides pyogenes RIXFORD en GILCHRIST, Oidium coccidioides OPHÜLS, 1905, Oidium protozoides OPHÜLS, 1905, Posadasia esferiformis CANTON, 1898, Oidium immite VERDUN, 1907, Mycoderma immitis BRUMPT, 1925, en Blastomycoides immitis CASTELLANI.

In den etter en de weefsels komt de parasiet voor in den vorm van ronde cellen, van 3 tot 80 μ middellijn, en omgeven door een membraan, die 3 tot 6 μ dik is, en aan de buitenkant soms doornachtige uitsteeksels vertoont. Binnen in de kapsel is een gegranuleerd protoplasma aanwezig, dat in de grootere cellen vaak gevacuoliseerd is, zoodat volgens meerdere onderzoekers talrijke dochtercellen worden gevormd. Ook zou men cellen zien, die gevuld zijn met vele kleine ronde celletjes, ieder omgeven door een eigen kapsel. Men zou hier dus te doen hebben met de vorming van endosporen. CASTELLANI vatte deze cellen tot voor korten tijd op als asci met ascosporen en rangschikte

de schimmel daarom eerst onder de klasse der Ascomycetes, die met de Fungi imperfecti en de Phycomycetes de drie klassen vormen, waarin hij de pathogene Fungi verdeelt [1]). Volgens zijn laatste onderzoekingen behoort de schimmel echter thuis bij het genus Blastomycoides. De inwendige bolletjes houdt CASTELLANI niet voor endosporen, doch voor protoplasmakorrels. In druppelkulturen die hij van dergelijke, uit de laesies verkregen, ronde cellen aanlegde, kon hij zien, dat de cellen op gewone wijze mycelium vormden, terwijl in de nieuwgevormde myceliumdraden dezelfde bolletjes overgingen.

Dikwijls ziet men cellen, die gebarsten zijn, en waar leucocyten binnengedrongen zijn in de leege holte. Dit beeld is ook zeer duidelijk zichtbaar op de illustratie bij BRUMPT van het geval van POSADAS.

De parasiet is kultureel het eerst onderzocht door OPHÜLS in 1905. Hij sloeg den naam granuloma coccidioides voor de ziekte voor. De kulturen worden evenals bij het kweeken van andere schimmels gewoonlijk aangelegd op suiker bevattende voedingsbodems, waarop de parasiet zich na eenige dagen tot drie weken ontwikkelt als een grijze plek. De optimum temperatuur van groei is van 25° tot 30°. Na korten tijd ontwikkelt zich hierop een witte pluim van luchtmycelium, terwijl ook myceliumdraden in de diepte groeien. Uit de myceliumdraden ontstaan vaak arthrosporen. Ook kan het echter voorkomen, dat zich een schimmel ontwikkelt zonder deze myceliumdraden, doch zich uitbreidend door uitspruiting op de wijze van gistcellen. In hoeverre hier twee stammen zijn is moeilijk uit te maken. Het lijkt me niet onmogelijk, dat hier verschijnselen optreden, die we b.v. bij het pleomorph

---

[1]) De drie klassen samen vormen, tezamen met de klasse der Basidiomycetes, de Eumycetes, dat zijn de Fungi, waarvan het vegetatieve lichaam gewoonlijk myceliumdraden vormt, in tegenstelling met de tweede groep der Fungi, de Myxomycetes, wier vegetatief lichaam bestaat uit een veelkernig naakt plasmodium. Parasieten worden bij de Basidiomycetes en bij de Myxomycetes niet aangetroffen.

worden van T r i c h o p h y t o n-schimmels ook zien. Mogelijk is de verhouding tusschen beide stammen een dergelijke als tusschen T r i c h o p h y t o n g y p s e u m- en T r i c h o p h y t o n n i v e u m-soorten, waarvan sommigen meenen, dat de laatste de in de natuur voorkomende pleomorphe vormen van de eerste zijn. Bij de parasieten van de ziekte van GILCHRIST hebben we eveneens gezien, dat men kultureel verschillende stammen kan onderscheiden, naar het beeld dat ze opleveren. Gewoonlijk ziet men microscopisch in de kulturen van C o c c i d i o i d e s i m m i t i s duidelijke myceliumvorming. De draden zijn voorzien van septa. In oude kulturen kan men verder groote, ronde cellen, van 10 tot 15 μ doorsnede vinden, die waarschijnlijk als chlamydosporen op te vatten zijn, en die veel gelijken op de in het organisme waargenomen parasieten. Soms ziet men in de kulturen ook de vormig van de beschreven inwendige bolletjes, speciaal bij anaerobe kulturen in ascitesvloeistof, of in gegelatineerd paardenserum, waaraan men een stukje steriel weefsel heeft toegevoegd. DA FONSECA en DE AREA LEÃO zagen ronde vormen optreden bij kweeken in bouillon of op agar-agar van $P_H = 7{,}4$. In deze cellen zagen ze deeling van de chromatine ontstaan en condensatie rondom kleine kernen, zoodat er celletjes ontstonden binnen in de moedercel. Deze celletjes, die ze als endosporen opvatten, werden later buiten de membraan van de moedercel gelegen waargenomen. De auteurs vermoeden, dat er in de membraan kleine openingen zijn, waardoor de sporen naar buiten treden, doch ze konden deze openingen microscopisch niet waarnemen. De sporen blijven langen tijd door protoplasmadraadjes aan de moedercel verbonden. Ook komt het voor, dat de membraan barst. Zooals zal blijken, verklaart ROCHA DA LIMA het verschijnsel van het optreden van sporen aan de buitenkant van de membraan niet door uittreden door openingen, doch als echte uitspruitingen.

Na injectie van mycelium uit de kultuur bij cavia's kan men, door geregeld exsudaat te onderzoeken, constateeren, dat de draden gedeeltelijk ten gronde gaan, voor een ander gedeelte echter worden vervormd tot een snoer van kogelronde cellen, die veel gelijken op de chlamydosporen uit de oude kulturen.

Na een week kan men cellen met „endosporen", gedeeltelijk reeds gesprongen, aantreffen.

Terwijl de meeste auteurs het eens zijn met OPHÜLS, dat Coccidioides immitis in het weefsel uitsluitend endosporen vormt, deelt ROCHA DA LIMA mede, meerdere malen multipele spruitvorming te hebben waargenomen. Hij vermoedt zelfs, dat het door anderen endosporulatie genoemde proces verkeerd wordt geïnterpreteerd, en dat dit in werkelijkheid multipele spruitvormingen zijn. JACOBSON en MILLER konden naast de endosporulatie het voorkomen van spruitvormen in enkele uitstrijkpraeparaten van pus aantoonen.

De schimmel vervloeit gelatine, terwijl suikers niet worden vergist. In vloeibare voedingsbodems ontstaan zoowel vlokken als een dikke oppervlaktehuid. De eigenschappen, die CASTELLANI aan het genus Blastomycoides in het algemeen en aan Blastomycoides immitis in het bijzonder toeschrijft, werden bij de beschrijving van de ziekte van GILCHRIST reeds in het kort genoemd.

BRUMPT rekent de parasiet tot de klasse der Phycomycetes, welke gekenmerkt zijn door hun wit of zwart thallium, en het afwezig zijn van septa in het vegetatieve stadium. In een noot wijst BRUMPT er op, dat dit laatste kenmerk niet constant is, daar sommige Mucoraceae, welke familie algemeen tot de Phycomycetes wordt gerekend, in het begin van haar ontwikkeling zelfs zeer talrijke septa vertoonen. De verdere onderverdeeling van BRUMPT is: onderorde der Chytridineae, gekenmerkt, doordat er geen conidiën zijn, en geen of slechts een rudimentair mycelium; genus Coccidioides.

Histologisch onderscheidt het granuloma coccidioides in de huid zich van de ziekte van GILCHRIST, zooals MONTGOMERY, RYFKOGEL en MORROW reeds in 1903 aantoonden, vooral door het ontbreken van de voor de laatste aandoening zoo kenmerkende microabscessen. Verder ziet men gewoonlijk veel bindweefselnieuwvorming, en plasmacellenfiltraat. Epitheloïde cellen zijn, wanneer ze aanwezig zijn, niet op een bepaalde wijze gerangschikt. Reuscellen zijn vaak in groot aantal aanwezig. De

bleek gekleurde parasieten vindt men in grooter of kleiner aantal vrij, of ingesloten in reuscellen. Sommige parasieten kleuren zich violet met haematoxyline, andere nemen eosine op, weer andere blijven ongekleurd. Bij de reproductieve vormen zou de moedercel vrijwel ongekleurd zijn, terwijl de jonge cellen sterk zijn gekleurd, een verschijnsel dat gewoonlijk bij de sporulatie van schimmels wordt waargenomen.

Intraveneuze injectie van kultuurmateriaal doodt in 20 tot 30 dagen cavia's en konijnen onder vorming van karakteristieke „tuberkels" met parasieten in de interne organen, vooral in de lever en de longen. Infectie van deze dieren is, zooals AHLFELDT bewees, ook mogelijk door inwrijven van kultuurmateriaal in de huid of de slijmvliezen, langs de luchtwegen, en langs het maagdarmkanaal. Ook door subcutane injectie van etter kunnen cavia's worden geïnfecteerd. Apen en muizen kunnen eveneens met Coccidioides immitis worden geïnfecteerd.

HIRSCH en D'ANDREA konden cavia's sensibiliseeren door voorbehandeling met bouillonfiltraten, zoodat later na intradermale injectie van filtraten en van gedoode myceliën urticarieele reacties volgden.

Positieve cutireacties bij patiënten werden waargenomen door DAVIS, met een gedoode suspensie van Coccidioides immitis, en door JACOBSON en door CHIPMAN en TEMPLETON met door middel van filtratie van een bouillonkultuur verkregen exotoxinen, terwijl COOKE negatieve resultaten verkreeg met cellulaire en intracellulaire producten van de parasiet.

Zwakke, weinig bewijzende complementbindingsreacties (+ 2,2 bij CHIPMAN en TEMPLETON) werden naast negatieve reacties (COOKE) waargenomen.

DA FONSECA en DE AREA LEÃO gebruikten als antigeen voor de complementbindingsreactie twee maanden oude kulturen van Coccidioides immitis op agar-agar van $P_H = 7,4$, welke werden geëmulgeerd in physiologische zoutsolutie. Deze emulsie werd daarna gedurende twee uren op 60° verhit, waarna men ze tot den volgenden dag in de ijskast bewaarde, zoodat de vaste deeltjes konden bezinken op den bodem. Naast deze emulsie werd als tweede antigeen gebruikt een filtraat van

bouillonkulturen van $P_H = 7,4$, bij laboratoriumtemperatuur gegroeid gedurende zes maanden. Met beide antigenen zagen ze bij lijders aan granuloma coccidioides positieve complementbindingsreacties, die niet aanwezig waren bij normalen en bij luespatiënten. Bij het beoordeelen van deze resultaten mag men niet uit het oog verliezen, dat het granuloma coccidioides een zeer ernstig lijden is, dat een algemeen marasmus bij de patiënten verwekt. DA FONSECA en DE AREA LEÃO deelen niet mede, in welken toestand hun patiënten verkeerden. Waar bij zeer ernstige cachectische patiënten de WASSERMANN-reactie op lues ook dikwijls onspecifieke reacties geeft, negatieve bij lues, positieve bij carcinoom, miliairtuberculose, etc., doet zich de vraag voor, of bij de patiënten van DA FONSECA en DE AREA LEÃO de algemeene toestand misschien ook van invloed kan zijn geweest op het positieve resultaat der proeven. Verder zijn de proeven onvolledig beschreven, zoodat het niet mogelijk is de verkregen resultaten te controleeren. De hoeveelheden complement en haemolytisch systeem worden niet vermeld. Medegedeeld wordt, dat het eerste antigeen een zeer sterke anticomplementaire werking had. Het bezat deze eigenschap bij een doseering van 0,5 cM^3., en bij de reactie werd het gebruikt in een doseering van 0,1 cM^3. Het tweede antigeen zou een zeer zwakke anticomplementaire werking hebben. Het verhinderde de haemolyse bij een doseering van 1 cM^3. en werd bij de proeven gebruikt in een doseering van 0,1 cM^3. Niet wordt vermeld, of deze 0,1 cM^3 antigeen onverdund werd toegevoegd, of verdund met zoutsolutie. Er werd getitreerd complement gebruikt. DA FONSECA en DE AREA LEÃO vermelden, dat de reactie geen regelmatige uitkomsten geeft, en dat de haemolyse soms volledig is met grootere hoeveelheden serum, dan waarbij oorspronkelijk de haemolyse begon. De vaste deeltjes in het eerste antigeen zullen verder waarschijnlijk reeds in staat zijn, op zich zelf complement te binden, zoodat een dergelijke suspensie mij zeer gevaarlijk voorkomt voor het gebruik als antigeen bij complementbindingsreacties.

Beide genoemde auteurs gebruikten verder een dergelijk of hetzelfde filtraat als bij de tweede complementsbindingsproef

werd aangewend, voor cutireacties, waarbij ze positieve resultaten kregen bij twee lijders aan granuloma coccidioides na intracutane injectie. Contrôlepersonen reageerden negatief, waaronder ook een sporotrichosepatiënt. De positief reageerende patiënten reageerden negatief op intracutane injectie van steriele bouillon.

Over het algemeen zijn de immuunbiologische verschijnselen, evenals bij de ziekte van GILCHRIST het geval is, afwezig, of slechts weinig uitgesproken. Ik kreeg uit de literatuur den indruk dat de positieve uitval der cutireacties nog het meest constant aanwezig is.

De behandeling is bij gegeneraliseerde gevallen van de ziekte een hoogst ondankbare. Van de 87 gevallen, die RIESMAN en AHLFELDT tot 1927 verzamelden, is er niet een genezen. Daarna zijn de resultaten iets beter, doch vrijwel uitsluitend voor de niet gegeneraliseerde gevallen is er hoop op herstel. Ook hier is schijnbaar de toediening van joodkali per os nog het meest werkzaam. Sommigen zagen goede resultaten van de intraveneuze toediening van kaliumtartraat, en röntgenbestraling. JACOBSON gelooft verbetering te hebben waargenomen na intramusculaire injectie van colloidaal koper, tegelijk met intracutane injectie van een endo- en exotoxinen bevattend extract van de parasiet.

F. *De chromoblastomycose.*

De dermatitis verrucosa of chromoblastomycose is het eerst door PEDROSO en GOMES in 1911 in Brazilië gevonden, en in 1915 in Noord-Amerika door LANE en MEDLAR beschreven. Later werd de aandoening nog in andere werelddeelen geconstateerd, onder anderen werd in den laatsten tijd in Leningrad een geval waargenomen door TSCHERNJAWSKI en een door POZOJEWA. BONNE beschreef een geval op Sumatra, waargenomen bij een Batakker. Eigenlijk behoort deze aandoening niet onder de blastomycosen thuis, daar ze niet wordt veroorzaakt door parasieten, die zich door spruiting op de wijze van gistcellen kunnen vermeerderen. Feitelijk is de benaming van dermatitis verrucosa of chromoblastomycosis

reeds weer een verzamelnaam voor verschillende ziekten, die echter als gemeenschappelijk kenmerk hebben, dat de donkerbruin gekleurde parasieten als eivormige cellen in hoopjes bij elkaar in het weefsel te vinden zijn. Met vrij groote zekerheid zijn er in ieder geval twee verschillende parasieten, die de ziekte kunnen verwekken, n.l. de door PEDROSO in 1913 uit Braziliaansche gevallen gekweekte, en in het zelfde jaar door BRUMPT nader bestudeerde schimmel, die nog niet in een bestaand systeem kon worden ondergebracht, en de namen draagt van Trichosporium pedrosoi (BRUMPT, 1921), Hormodendron pedrosoi BRUMPT, 1921, en Acrotheca pedrosoi, en verder de in 1915 door THAXTER beschreven Phialophora verrucosa, de parasiet van het geval van LANE en MEDLAR in de Vereenigde Staten, waarvan de juiste plaats in het botanische systeem ook nog niet kon worden bepaald. De klinische en pathologisch-anatomische beelden van de door beide parasieten verwekte ziekten zijn niet gelijk. Bij de door Acrotheca pedrosoi verwekte chromoblastomycose, ook genaamd zymonematosis acrothecagenes, bestaat een duidelijke papillomateuze structuur van de woekeringen, bedekt door een meer of minder verdikte hoornlaag. De aandoeningen veroorzaakt door Phialophora verrucosa, der dermatitis phialogenes, of dermatitis verrucosa in engeren zin, zijn meer verheven, glad, en minder verruqueus van uiterlijk.

Bij de Acrotheca-aandoening vindt men pathologisch-anatomisch een sterke epidermiswoekering naar boven, terwijl de cutis sterk is geïnfiltreerd. Dicht onder de epidermis zijn nesten van reuscellen, gewoonlijk van het LANGHANS'sche type, die temidden van een uit lymphocyten, plasmacellen en meer of minder talrijke eosinophielen gevormd granulatieweefsel zijn gelegen en hoopjes donkerbruin gekleurde parasieten bevatten.

Bij de Phialophora-aandoening is de epidermis niet gewoekerd, doch verdund. In de cutis zijn gelijkmatig verdeeld celnesten, die geen reuscellen bevatten, doch die samengesteld zijn uit concentrische lagen van epitheloïde cellen, met een centrale, voornamelijk eosinophiele, leucocytenophooping, te midden waarvan de bruine parasieten liggen.

De infectie met chromoblastomycose geschiedt voornamelijk aan de onderste extremiteiten bij blootsvoets loopende landarbeiders. De ziekte blijft uitsluitend in de huid gelocaliseerd, en is uiterst chronisch, doch ongeneeslijk, het laatste althans wat den Braziliaanschen vorm betreft.

Volgens TREUHERZ vermeerderen zoowel Acrotheca pedrosoi als Phialophora verrucosa zich, evenals Coccidioides immitis, niet door spruitvormen, doch door endosporulatie. Indien de meening van ROCHA DA LIMA juist is, dat deze endosporulatie bij Coccidioides immitis in werkelijkheid een multipele spruiting is, is het mogelijk, dat dit proces zich op dezelfde wijze afspeelt bij de twee andere schimmels. Voor de classificatie van deze parasieten is dit een vraagstuk van veel belang, en ook voor de vraag, of de door deze schimmels veroorzaakte aandoeningen terecht of ten onrechte tot de blastomycosen worden gerekend. Intusschen deelen BUSCHKE en JOSEPH mede, bij Phialophora verrucosa spruitvormen te hebben waargenomen.

G. *De lymphangitis epizootica.*

De lymphangitis epizootica of pseudomalleus brengt ons eenigszins op veterinair terrein. Dit is toch een ziekte die vrijwel uitsluitend bij paarden wordt waargenomen, hoewel overdraging op menschen mogelijk is. De ziekte is belangrijk om de groote uitbreiding, die zij nemen kan, zoodat ze groote schade kan aanrichten, en verder door de mogelijkheid, die juist daardoor gegeven werd, om deze aandoening grondig te bestudeeren. Het behoeft dan ook niet te verwonderen, dat van deze ziekte reeds eerder de ware aard bekend was, dan van de blastomycosen bij menschen. In 1873 had RIVOLTA reeds ovale lichaampjes met dubbele omtrekken in den etter gevonden en beschreven, hoewel hij den aard van deze lichaampjes niet herkende. In 1893 echter beschreef TOKISHIGE den in Japan endemischen pseudomalleus bij paarden, waarbij hij de parasieten hield voor plantaardige organismen, wat hij korten tijd daarna kon bevestigen door de kultuur.

De aandoening begint gewoonlijk van een huidverwonding uit, waarna ze zich verder uitbreidt langs de lymphbanen. Er ontstaan knobbels onder of in de huid, die steeds grooter worden, en die gaan abscedeeren. Bij enkele bij menschen, n.l. bij veeartsen, waargenomen gevallen was ook het optreden van uitbreiding langs de lymphwegen met axillaire klierzwelling in het oog vallend.

In het pathologisch-anatomisch praeparaat van de knobbels valt het geweldig groote aantal parasieten op, die zoo talrijk intracellulair aanwezig zijn, dat de identificeering van dit weefsel vrijwel onmogelijk is. Alleen plasmacellen zijn als zoodanig aanwezig en herkenbaar. De parasieten worden door de WEIGERT-kleuring blauw gekleurd.

De parasiet draagt den naam Cryptococcus farcinimosus RIVOLTA en MISCELLONE, en wordt verder beschreven onder de namen Cryptococcus tokishigei VUILLEMIN, Lymphosporidium equi GASPERINI, 1908, Leucocytozoon piroplasmoides DUCLOUX, 1908, en Grubyella farcinimosa OTA. BRUMPT noemt evenals CASTELLANI de schimmel Cryptococcus farcinimosus.

Cryptococcus farcinimosus laat zich moeilijk kweeken. TOKISHIGE gebruikte pepton-bouillon, agar, gelatine en aardappel, MARCONE paardenserum met 2 % glucose, saccharose en glycerine, BOQUET en NÈGRE paardenmest met agar, enz. In het algemeen groeien de kulturen slecht op de gewone SABOURAUD'sche voedingsbodems, hoewel deze voor overentingen wel te gebruiken zijn. De kulturen vertoonen macroscopisch, al naar den gekweekten stam, eenigszins verschillende beelden. In het algemeen zijn de volwassen kulturen brokkelig, met vuilgeel of bruinachtig centrum, en een witte randzone, die gelijkt op die bij sommige Trichophyton-soorten. De schimmel groeit het best bij 18°—25°. Microscopisch ziet men spruitcelvormen en myceliumdraden met tusschenschotten. Sommige wanden zijn dun, andere met dubbelen omtrek. Chlamydosporen worden aangetroffen midden in of aan de uiteinden der draden. Sommige onderzoekers meenen asci te hebben aangetroffen. De

biochemische reacties ten opzichte van suikers zijn niet bekend.

Het gelukt vrijwel nooit, de ziekte op andere dieren over te brengen.

Allergie kan bij zieke en genezen paarden worden aangetoond door intrapalpebraal een antigeen te appliceeren, dat wordt bereid door een 60 dagen oude kultuur in een steriel mortier fijn te wrijven, en hierbij ½ % carbolzuur te voegen, waarna deze emulsie 1½ uur in een waterbad van 65°—70° wordt gebracht, en twee dagen achtereen van tijd tot tijd geschud. De opalesceerende vloeistof die den derden dag na bezinken der vaste deeltjes wordt afgezogen, dient dan als antigeen. Positief reageerende dieren krijgen eenige uren na aanwending een sterke lokale reactie met oedemateuze zwelling en sterke secretie, benevens temperatuurverhooging, die twee dagen blijft bestaan.

BOQUET en NÈGRE vonden positieve complementbinding, die echter door GRONOW ondanks talrijke modificaties van de antigeenbereiding niet kon worden bevestigd. Positieve complementbindingsreacties werden ook wel gezien met uit andere schimmelsoorten bereide extracten.

H. *De histoplasmose.*

DARLING beschreef in 1906 onder den naam histoplasmose een in drie gevallen in Panama geobserveerde chronische, doodelijk verloopende ziekte, gepaard gaande met splenomegalie, onregelmatige koorts, leucopenie en anaemie. In de endotheelcellen der kleine vaten en capillairen werden ronde of ovale lichaampjes van 1 à 4 μ doorsnede gevonden, door een dikke kapsel omgeven, die de parasiet meestal verhinderde, kleurstoffen op te nemen. DARLING noemde deze parasiet Histoplasma capsulatum, en meende met een protozoön te doen te hebben. Later bleek, dat het een schimmel was, nauw verwant aan Cryptococcus farcinimosus, en de naam werd dan ook gewijzigd in Cryptococcus capsulatus. Het lijkt me dan ook eerder waarschijnlijk, dat de histoplasmose identiek is met de lymphangitis epizootica, zooals

BUSCHKE en JOSEPH voor mogelijk schijnen te houden, dan dat deze ziekte dezelfde is als de zymonematosis histosporocellularis van HABERFELD of sporocytose van TREUHERZ, zooals DARIER voor waarschijnlijk houdt. De bij deze ziekte voorkomende parasiet is toch een geheel andere, dan de door DARLING gevondene.

I. *De Sporocytose.*

De sporocytose is een chronische, letaal eindigende ziekte, die in 1914 het eerst door HABERFELD werd beschreven, voorkomende in Brazilië. Men kan bij deze aandoening twee vormen onderscheiden, n.l. een tegumentairen, en een lymphadenoieden vorm.

Bij den eersten bestaan voornamelijk slijmvlieslaesies, die zeer hinderlijk zijn voor den patiënt, doch die zeer chronisch kunnen verloopen, zonder dat de algemeene toestand er ernstig door wordt beïnvloed.

De tweede vorm doet denken aan een lymphogranulomatose, en verloopt in 3 à 6 maanden doodelijk met koorts, anaemie, splenomegalie, en hepatomegalie. De parasieten, die men bij beide vormen vindt, zijn geheel gelijk aan elkaar, behalve dat ze verschillend zijn van grootte. Mogelijk moet men ook hier dus weer twee verschillende ziekten aannemen, veroorzaakt door twee verschillende parasieten, evenals bij de chromoblastomycose.

De parasieten vermeerderen zich uitsluitend door endosporulatie, hoewel sommigen, onder anderen LUTZ, hier evenals ROCHA DA LIMA bij Coccidioides immitis doet, aannemen, dat dit proces in werkelijkheid een multiple uitspruiting is. In de weefsels worden de schimmels gevonden als ronde lichamen, gemiddeld 15 μ in doorsnede, met dikke, dubbele omtrekken, en met vetbolletjes inwendig. De jonge dochtercellen zijn 1 μ groot.

We zien dus, dat de parasieten van het granuloma coccidioides, en van de sporocytose zeer nauw aan elkaar verwant zijn, en dat deze aandoeningen feitelijk ten onrechte tot de

blastomycosen worden gerekend, aannemende dat juist is, wat door het meerendeel der waarnemers wordt verzekerd, n.l. dat deze microörganismen zich niet door spruiting vermeerderen, doch uitsluitend door endosporulatie.

J. *De „Europeesche" blastomycosen.*

Onder de zoogenaamde Europeesche vormen van blastomycose neemt het geval BUSSE-BUSCHKE de eerste plaats in. Dit geval toch, in 1894 waargenomen en gepubliceerd, was het eerste ziektegeval, waarbij een gistachtige schimmel werd gevonden als veroorzaakster.

De patiënte was een vrouw van 31 jaar, die voor een tumor aan het linkerscheenbeen in de chirurgische kliniek te Greifswald was opgenomen. Ruim een half jaar tevoren had ze tijdens een graviditeit gemerkt, dat ze aan het voorhoofd en in den nek zweertjes kreeg, die gedeeltelijk genazen, terwijl op andere plaatsen nieuwe haarden ontstonden. Bij incisie van den tumor aan de tibia, die klinisch deed denken aan een sarcoom, of aan een verweekend gumma, werd een diepe beenholte opengelegd, waaruit 40 à 50 cM^3. roodachtig-glazige vloeistof te voorschijn kwam, waarin microscopisch, behalve rondcellen en reuscellen, eigenaardige glinsterende lichaampjes werden geconstateerd, welke door BUSSE werden gekweekt en met gistcellen geïdentificeerd. Tegelijkertijd vond BUSCHKE in hetzelfde secreet en in de huidlaesies de parasieten, die hij eveneens kon kweeken en met succes inoculeeren bij de patiënte zelf en bij proefdieren. De huidlaesies bestonden uit meerdere kleine ulcera in het gezicht en in den nek; het meest typische beeld bood een vier weken te voren ontstane laesie aan het voorhoofd, n.l. een vlak ulcus van lenticulaire grootte, met scherpen, iets ondermijnden, weinig geïnfiltreerden, rafeligen rand. De bodem was granuleerend, met secreet bedekt. Dit laatste was draden trekkend, roodachtig-glazig, en bevatte brokjes.

De aandoening schreed steeds verder voort onder ulceratie, en vijf maanden na haar opname stierf de patiënte. Ongeveer twee maanden voor haar dood slaagde BUSCHKE er in, uit het

bloed dezelfde schimmels te kweeken, die ook in de huidhaarden en in den beenhaard waren gevonden.

Bij de obductie door BUSSE werd in de rechter ulna ook een beenhaard gevonden, aan de linker zesde rib een periostale granulatiehaard, en verder werden er granulomen waargenomen in de longen, de linker nier en de milt. In al deze organen werd dezelfde schimmel gevonden.

De parasiet wordt door BUSCHKE en JOSEPH een Saccharomyces genoemd. Deze betiteling dateert reeds van 1894.

Het genus Saccharomyces MEYEN, 1838, wordt gerekend tot de klasse der Ascomycetes. De tot het genus Saccharomyces behoorende schimmels vormen asci. Verder worden er nooit myceliumdraden bij aangetroffen, of hoogstens een enkele keer rudimentaire draden met septa. Ze vergisten verder suikers. Zoowel CASTELLANI als BRUMPT rekenen de schimmel echter met VUILLEMIN tot het genus Cryptococcus KÜTZING, 1833, van welk genus de kenmerken reeds bij de ziekte van GILCHRIST werden besproken. Ze geven dan ook aan de schimmel den naam Cryptococcus hominis VUILLEMIN, 1901. Andere namen zijn: Atelosaccharomyces bussebuschki DE BEURMANN en GOUGEROT, 1909, en Atelosaccharomyces hudeloi DE BEURMANN en GOUGEROT. Ook OTA rekent bij zijn nieuwe indeeling van 1924 na onderzoekingen, verricht op het laboratorium van BUSCHKE, de schimmel tot zijn genus Cryptococcus, en behoudt den naam Cryptococcus hominis van VUILLEMIN. Zelfs vindt hij dat de Greifswald'sche parasiet een bijzonder karakteristieken celvorm vertoont voor dit genus. OTA houdt voor de indeeling in het genus Cryptococcus streng de hand aan den eisch, dat de schimmel geen mycelium mag vormen, en heeft dus blijkbaar bij zijn onderzoekingen geen mycelium kunnen verkrijgen.

Cryptococcus hominis groeit gemakkelijk bij laboratoriumtemperatuur en bij 38° op gelatine en glucose-agar in den vorm van witte kolonies, soms met iets gelige tint. Gelatine wordt niet vervloeid; glucose wordt vergist. Volgens de beschrijvingen worden geen myceliumdraden gevormd. Asci worden evenmin opgemerkt. In bouillon en glucose-bouillon vormen

de kulturen een fijnkorrelige, naar den bodem zinkende en daarop neerslaande troebeling.

In den etter konden de parasieten in grooten getale worden gevonden, deels vrij, deels gephagocyteerd in reuscellen. Sommige hadden knopvormige uitspruitingen, soms ook zag men het ontstaan van korte draadjes. In het ongekleurde praeparaat waren ze goed te zien na behandeling met kaliloog, zooals gebruikelijk is bij het zoeken naar schimmels in ongekleurde praeparaten van haren en schilfers. De parasieten waren dan herkenbaar aan haar helder oplichten. Verder kleurden de schimmels zich met alle aniline-kleurstoffen, waarbij gewoonlijk een diffuse kleuring van het geheele cellichaam optrad met alleen een scherper naar voren komen van den uitersten omtrek van de omgevende membraan. Zeer veel parasieten waren GRAM-negatief, doch ze kleurden zich heel goed met de WEIGERT'sche fibrinekleuring. De parasieten waren verschillend van grootte. De kleinste deden in het ongekleurde praeparaat denken aan fijne vetkorreltjes, de grootste waren 30 μ of meer in diameter, en bezaten een dikke membraan. Bij deze grootste en de middelgroote cellen was het binnenste gevuld met kleine, op vetdruppels gelijkende korreltjes.

Een proefexcisie, gedaan uit den rand van het ulcus op het voorhoofd vertoonde het volgende beeld:

Direct aan den ulcusrand was het weefsel vrijwel volkomen necrotisch. Hier werden talrijke parasieten gevonden, meest in gedegenereerden vorm (sikkelvormen b.v.). Ook werden hier gezien kernbrokken, polynucleaire leucocyten, erythrocyten en fibrine. Verder naar de diepte nam het aantal parasieten af. Hier zag men naast de reeds genoemde elementen talrijke polynucleairen, en enkele mononucleairen, hier en daar epitheloïde cellen en meer of minder talrijke reuscellen. Deze laatste waren te vinden zoowel in de bovenste lagen van het stratum papillare, als in de subcutis. Ze waren van het type der vreemd-lichaamreuscellen, en bevatten 6 tot 20 randstandige kernen welke geleken op kernen van epitheloïde cellen. De reuscellen bevatten parasieten, polynucleaire leucocyten en kernbrokken.

Het epitheel was, voor zoover nog aanwezig op eenigen

afstand van het ulcus, gewoekerd, tot vier of vijf maal de normale breedte, met uitloopers in de cutis. De afbeeldingen doen wel iets denken aan die van de laesies bij de ziekte van GILCHRIST.

In het overgangsgebied naar de normale huid toe werden epitheloïde en reuscellen waargenomen, benevens plasmacellen. Parasieten waren hier evenwel niet aanwezig.

De praeparaten werden gekleurd met haematoxyline-eosine, volgens GIESON, met polychroom methyleenblauw en met thionine. Speciaal voor kleuring der parasieten werden aangewend de WEIGERT'sche methode met contrastkleuring door karmijn, en de RUSSEL'sche methode met carbolfuchsine en joodgroen. Bij de laatste kleurmethode werden de parasieten rood gekleurd.

Inenting van etter en van kultuurmateriaal bij de patiënte zelf deden op andere plaatsen zweren ontstaan, waarin de schimmels in grooten getale aanwezig waren.

Verder konden witte muizen en ratten worden geïnfecteerd door subcutane en intraperitoneale injectie met vrij groote hoeveelheden kultuurmassa. Er ontstonden vooral infiltraten of afgegrensde tumoren van myxomateus of fibromateus uiterlijk in de longen en de nieren, en verder in de lever, milt en hersenen. Het gelukte niet, bij de proefdieren dergelijke aandoeningen te verwekken, als de patiënte vertoonde. De pathogeniteit voor de dieren was trouwens niet groot.

Immuunbiologische verschijnselen worden verder niet medegedeeld.

Bij het geval van BUSSE-BUSCHKE hebben zich van tijd tot tijd enkele andere gevoegd, in totaal nog geen twintig met zekerheid vastgestelde gevallen, die gewoonlijk worden samengevoegd tot een groep van het Europeesche type, daar de meeste van deze gevallen werden waargenomen in Europa, in tegenstelling met de andere blastomycosevormen die slechts in enkele gevallen in Europa, en meestal in Amerika worden beschreven. Deze benaming „blastomycose van het Europeesche type" houdt echter allerminst in, dat men hier te doen heeft met een ziekteeenheid, gekenmerkt door een bepaald klinisch beeld of ziekteverloop. Deze factoren wisselen nog al sterk bij verschillende

beschreven gevallen, zooals ook BUSCHKE en JOSEPH opmerken. Wat de parasiet betreft, deze is ook zeker niet in alle gevallen dezelfde. Sommige gevallen zijn mogelijk wel door dezelfde schimmel veroorzaakt, doch waar het hier steeds schimmels betreft, die geen mycelium vormen en die dikwijls niet constant blijken te zijn in haar biologische eigenschappen en in den vorm van haar cellen, is het niet mogelijk, om met zekerheid deze parasieten nader te differentieeren, zoodat men ook niet gerechtigd is, tot haar identiteit te besluiten, speciaal dan niet wanneer de ziektebeelden, die ze veroorzaken, niet met elkaar overeenstemmen.

Van sommige als blastomycose beschreven ziektegevallen is het niet zeker, of ze wel inderdaad tot de blastomycosen behooren. Dit geldt speciaal voor die gevallen, waarbij geen parasieten konden worden gekweekt. Het geval BUSSE-BUSCHKE vertoont weinig of geen voor blastomycose kenmerkende huidverschijnselen. Deze zouden ook door andere oorzaken tot stand hebben kunnen komen. Terwijl klinisch beeld en verloop bij de ziekte van GILCHRIST vrij typisch zijn, zoodat men zelfs met eenige zekerheid de diagnose blastomycose kan stellen zonder het vinden van de parasiet, is voor de klinisch atypische, zoogenaamde Europeesche blastomycose-gevallen het vinden van de parasieten noodig om de diagnose blastomycose te kunnen stellen. Pathologisch-anatomisch onderzoek van een huidgedeelte kan van groot nut zijn, doch men mag hierop alleen niet afgaan. Epitheloïde cellen en reuscellen kunnen bij vele chronische granulatieweefsels voorkomen en zeggen meer omtrent de chroniciteit van het proces, dan omtrent den aard van de parasiet. Ik behoef hier slechts te wijzen op de groote pathologisch-anatomische overeenkomst tusschen tuberculeuze en luetische granulatieweefsels in de huid, bij de grootst denkbare verschillen tusschen de veroorzakende microorganismen. Wat betreft het vinden van gistachtige microörganismen in de secreten en in het weefsel, hier moet men uiterst voorzichtig zijn bij het trekken van conclusies uit het gevondene. In de eerste plaats kan het voorkomen, dat onmiskenbaar gistachtige organismen in beide of in een van beide worden gevonden. Het is dan evenwel de vraag, of deze cellen werkelijk de veroorzaak-

sters van de aandoening zijn, of of ze uitsluitend als saprophyten zijn op te vatten. Worden ze in gesloten aandoeningen of diep in de weefsels aangetroffen, dan wordt het eerste waarschijnlijker. We hebben echter gezien, dat ook bij het geval BUSSE-BUSCHKE de parasieten werden gevonden in de open ulcera, en wel het meest talrijk in den ulcusrand, terwijl dieper in het weefsel, bij het aanwezig zijn van reuscellen en epitheloïde cellen, geen parasieten meer werden aangetroffen. Bij het geval van GANS en DRESEL was de patiënt lijdende aan scrophuloderma, zooals ook dierproeven bewezen. De schimmels, die gevonden werden, ook kultureel, houden de auteurs voor een secundaire infectie. In dergelijke gevallen kan alleen een auto-inoculatieproef bij den patiënt, het verrichten van een cutireactie, of een agglutinatieproef meerdere zekerheid verschaffen. Wat betreft de complementbindingsreactie, ik geloof niet, dat hieraan groote waarde mag worden toegekend. Bij verschillende aandoeningen zijn in den loop der jaren complementbindingsreacties toegepast, doch in het algemeen zijn ze vrij spoedig weer verlaten wegens haar geringe specificiteit of onvoldoende gevoeligheid. Alleen de reactie van V. WASSERMANN op lues heeft zich weten te handhaven, doch hierbij is zeker geen sprake van een specifieke reactie, sedert gebleken is, dat men even goed extracten van runderharten als antigeen kan gebruiken, als extracten uit weefsels van luespatiënten. Wanneer men dus de blastomycosen vergelijkt met andere aandoeningen, waarbij complementbindingsreacties worden verricht met specifieke antigenen, dan mag men zeker niet verwachten, dat hierbij de racties meer bewijzend zullen zijn, dan bij andere ziekten. Bovendien zijn er nog niet voldoende gevallen van blastomycosen, waarbij complementbindingsreacties zijn verricht, om betrouwbare statische gegevens te verzamelen omtrent de waarde van deze reactie voor de diagnose. De resultaten, die tot nu toe zijn verkregen, acht ik nog zeer onbevredigend. Ze waren gewoonlijk negatief, of slechts zwak positief. De proeven van NEUBER en RÖHLICH werden besproken onder de ziekte van GILCHRIST, die van DA FONSECA en DE AREA LEÃO en van CHIPMAN en TEMPLETON onder het granu-

loma coccidioides. Die van RAMEL zullen worden besproken onder het geval RAMEL.

Van dierproeven kan men evenmin veel verwachten voor de diagnose. Saprophytisch voorkomende schimmels kunnen bij proefdieren pathogeen zijn en omgekeerd. Over het algemeen zijn de parasieten van de menschelijke blastomycose slechts weinig pathogeen voor dieren gebleken; dikwijls konden deze laatste slechts door injectie van groote hoeveelheden kultuurmateriaal ziek worden gemaakt, en nimmer gelukte het, althans bij de gewone laboratoriumdieren, huidaandoeningen te doen ontstaan, gelijk aan die bij den mensch.

Het kan verder voorkomen, dat in den etter of in de weefsels lichaampjes worden waargenomen, die sterk doen denken aan blastomyceten, en soms ook hiervoor worden gehouden, doch die in werkelijkheid iets anders zijn. Onderzoekt men etter in kaliloog, dan ziet men hierin dikwijls ronde lichaampjes, die op het eerste gezicht sterk aan gistcellen doen denken. Ze zijn er in allerlei vorm en grootte, soms nauwkeurig rond, soms met een minder sterk lichtbrekend rond gedeelte excentrisch, zoodat halvemaan- of sikkelvormen ontstaan. Vaak ziet men twee van dergelijke bolletjes tegen elkaar liggen. Zijn deze van verschillende grootte, dan lijkt het geheel zeer veel op een gistcel in spruitingstoestand. De lichaampjes zijn vaak sterk lichtbrekend. Ze vertoonen dus alle eigenschappen, die gistcellen en gistachtige microörganismen hebben, en het is dan ook zeer moeilijk, om uit te maken, of deze lichaampjes, die ik houd voor producten van de chemische invloeden van de kaliloog op de bestanddeelen van den etter, al of niet de gezochte schimmels zijn, en vaak is het niet mogelijk, om hier een zeker oordeel te geven.

Ook het gekleurde praeparaat kan dergelijke moeilijkheden geven. JANOWSKI beschreef in 1895 cellen, die hij vond in den etter van kunstmatig veroorzaakte abscessen, en die hij hield voor de gedegenereerde kernen van leucocyten. ENGELHARDT vond dergelijke cellen in den etter van een patiënt, lijdende aan een oppervlakkige huidaandoening, veroorzaakt door een microörganisme met het uiterlijk van een gistcel. Deze cellen bestaan uit een aantal ronde structuurlooze lichaampjes, die sterke affiniteit

vertoonen voor basische kleurstoffen, en omgeven zijn door een plasma, dat zich gedraagt als het protoplasma van leucocyten en van epitheelcellen. Ze zijn duidelijk verschillend van normale leucocyten en epitheelcellen. ENGELHARDT durft niet te beslissen, wat de aard van deze cellen is, doch vermeldt dat eenige auteurs, onder anderen ARZT, dergelijke lichaampjes bij blastomycosen hebben beschreven. Zelf heb ik dergelijke lichaampjes meermalen waargenomen, onder anderen in het écoulement bij gonorrhoe. Ze zijn in het ongekleurde praeparaat sterker lichtbrekend, dan de overige deeltjes. Ik houd deze elementjes, die zoowel gezamenlijk omgeven door een protoplasma in celvorm voorkomen, als ook los verspreid, niet voor parasieten, doch voor gedegenereerde leucocyten- of epitheelcelkernen. Zooals ENGELHARDT terecht opmerkt, worden dergelijke lichaampjes ook gevonden in den inhoud van herpes-zoster-blaasjes, waar ze waarschijnlijk op te vatten zijn als gedegenereerde MALPIGHI'sche cellen. Verschillende dermatosen hebben ons vormen van gedegenereerde epitheelcellen leeren kennen, die zouden kunnen doen denken aan parasieten in het algemeen, en speciaal aan gistachtige microörganismen. Ik wil hier slechts noemen de vorming van GUARNIERI'sche lichaampjes bij variola, de cellen bij de balloneerende degeneratie van UNNA bij varicellen en bij herpes zoster, de LIPSCHÜTZ'sche zosterlichaampjes en de cellen bij den drogen vorm van de balloneerende degeneratie, zooals deze speciaal in de folliculair gelegen zosteraandoeningen kan voorkomen. Ook bij het proces, dat DARIER dyskeratose noemt, zijn ronde lichaampjes zichtbaar, die men op het eerste gezicht voor parasieten, hetzij dierlijke, hetzij plantaardige, zou kunnen houden. Nog meer is bij verschillende cellen van epithelialen oorsprong verwisseling met gistachtige cellen mogelijk, indien, wat ik herhaaldelijk kon waarnemen, de eerste, evenals gistcellen vaak doen, zich volgens GRAM of volgens GRAM-WEIGERT geheel of gedeeltelijk blauw of zwart kleuren. In hoeverre deze positieve GRAM-kleuring een eigenschap is speciaal van gedegenereerde cellen, daarover ontbreken mij gegevens. ERNST heeft aangetoond, dat de oppervlakkige hoornlamellen, die normaliter GRAM-negatief zijn, bij hyperkeratosen sterk blauw gekleurd

worden. GRAM-positieve korreling wordt overigens in epitheelcellen dikwijls waargenomen. Mogelijk is deze GRAM-positieve stof dezelfde als die we kennen onder den naam van keratohyaline in de korrels van het stratum granulosum.

Behalve in het uitstrijkpraeparaat kan men ook in de coupe van het weefsel deze elementen tegenkomen, doch bovendien kan men hier nog andere ronde elementjes vinden, die tot verwarring aanleiding kunnen geven. Vooral DELBANCO en KRAUSE van de school van UNNA hebben er op gewezen, dat sommige degeneratieproducten van het elastische weefsel, speciaal het basophiele elacine van UNNA, tot verwarring aanleiding kunnen geven. HERXHEIMER en BÜRKMANN vestigen de aandacht op lichaampjes, gelijkende op gistcellen, doch die ze voor RUSSEL-'sche lichaampjes houden. Deze lichaampjes, die volgens WEIGERT-GRAM donkerblauw gekleurd worden, acidophiel, en kogelrond zijn, vonden ze afzonderlijk liggend, of groepsgewijs in trosvorm. Ook MILLER vertelt, dat RUSSEL'sche lichaampjes op een artsen-cursus van deskundige zijde als blastomyceten werden gedemonstreerd in een volgens WEIGERT gekleurd praeparaat. Waar BUSCHKE speciaal de RUSSEL'sche kleurmethode met carbolfuchsine-joodgroen en de WEIGERT'sche methode aanraadt, en volgens hem de parasieten zich met de eerste rood, met de tweede donker kleuren, eigenschappen, die de RUSSEL'sche lichaampjes eveneens vertoonen, acht ik het zeer goed mogelijk, dat men, uitsluitend afgaande op kleurmethoden, zich gemakkelijk kan vergissen bij het beoordeelen van dergelijke vondsten in de praeparaten. Aanleiding tot dezelfde vergissingen kunnen nog de erythrocyten geven, die eveneens volgens GRAM-WEIGERT soms blauw worden gekleurd, soms ook alleen wat het centrale gedeelte betreft, terwijl ze met fuchsine rood zijn. Bovendien worden sommige celkernen nog volgens GRAM-WEIGERT blauw gekleurd. BECK wijst er op, dat de lichaampjes, die men soms in chronische granulomen en ook in carcinomen vindt, en die aan blastomyceten doen denken, in werkelijkheid degeneratieproducten der cellen zijn. Het is zeer waarschijnlijk, dat de lichaampjes, waarop SAN FELICE zijn theorie van de blastomycetische aetiologie van het carcinoom heeft gebaseerd, niets

anders zijn geweest, dan dergelijke degeneratieproducten, temeer waar PLIMMER, die soms 60 van deze „parasieten" in een carcinoomcel vond, er bij de 1130 gevallen, die hij onderzocht, nimmer in is geslaagd, een gistachtige schimmel te kweeken. Een merkwaardige tegenhanger is de meening van DELBANCO, die zoover gaat, dat hij bij de ziekte van GILCHRIST ontkent, dat dit een blastomycose zou zijn. Hij houdt deze aandoening voor een echte epitheliomateuze, niet maligne nieuwvorming, evenals ook KRAUSE in 1905 reeds deed. Dat deze meening niet juist is, is voldoende bewezen doordat bij de ziekte van GILCHRIST in weefsel en etter zeker als zoodanig herkenbare parasieten gevonden zijn, welke geen aanleiding geven tot verwarring met degeneratieproducten van het weefsel. Verder door de kulturen, gelukte auto-inoculaties met etter en met kultuurmateriaal (niet te vergeten het geval EVANS, waarbij de patholoog-anatoom zich bij de sectie infecteerde), en door de positieve cutireacties.

De gevallen nagaande, die tot de Europeesche blastomycosen worden gerekend, acht ik de volgende vermeldenswaard:

CURTIS beschreef in 1896 het geval van een 21-jarigen jongen man, bij wien zich een subcutane tumor van myxomateus uiterlijk ontwikkelde in de lies. Later ontstonden meerdere tumoren, die de neiging hadden, tot verweeking over te gaan, in de huid van hals, romp en extremiteiten. Deze tumoren waren vrijwel geheel samengesteld uit ronde gistcellen met dubbele omtrekken. De patiënt stierf na 1¼ jaar. De parasiet kon worden gekweekt en is bekend onder den naam Saccharomyces tumefaciens BUSSE, 1897, of Saccharomyces subcutaneus tumefaciens CURTIS, 1896. In het weefsel deed ze zich voor in den vorm van ronde lichaampjes van 16 tot 20 μ middellijn, voorzien van een 0,5 μ dikke membraan, en omgeven door een zone van een amorphe, doorschijnende substantie van 10 μ dikte. De kultuur gelukte gemakkelijk op alle zure of neutrale voedingsbodems. Gelatine werd niet vervloeid. Saccharose werd vergist, maltose en lactose niet. De werking op glucose wordt niet aangegeven. In oude kulturen werden asci waargenomen met een tot vier sporen. De schimmel was pathogeen voor

muizen, ratten, cavia's, konijnen en honden, waarbij tumoren werden verkregen, waarin de parasieten weer aanwezig waren.

HUDELO, RUBENS DUVAL en LAEDERICH beschreven in 1906 het volgende geval: Een 35-jarige vrouw, die tevoren steeds goed gezond was, werd in October 1904 ziek. Ze kreeg pijn in het linker been, koortste, en tegelijkertijd vormde zich onder de huid van het linker been, schijnbaar vergroeid met de tibia, een erwtgroot, hard knobbeltje, pijnlijk bij druk. Een antiluetische gemengde therapie, die werd ingesteld, daar men dacht aan een luetische periostitis, had geen succes. Er ontstonden steeds meer knobbels over het geheele lichaam verspreid. De temperatuur was 39° tot 39°5. Spoedig gingen de tumoren verweeken. Ze werden geïncideerd en scheidden dan een slijmig-kazige, met bloed gemengde massa af. Klierzwellingen bestonden nergens. Na incisie van alle gevormde abscessen genas de patiënte in ongeveer een jaar. In het histopathologisch praeparaat werden talrijke ronde of ovale, GRAM-positieve lichaampjes gezien in de cutis en in de subcutis. In het omgevende weefsel was een groote menigte reuscellen verspreid, die parasieten omsloten. Kulturen van den etter kwamen gemakkelijk op als reinkulturen van een gistachtige schimmel. Myceliumdraden werden niet waargenomen, doch uitsluitend ronde of ovale lichaampjes, sterk lichtbrekend, met een doorsnede van 2 tot 20 μ, de grootste met dubbelen omtrek. De vermeerdering geschiedde door knopvormig uitspruiten. Asci werden niet gevonden, waarom de auteurs de parasiet rekenden tot het genus Cryptococcus. Glucose en saccharose werden vergist, maltose ook iets, lactose niet. Deze parasiet wordt dikwijls voor identiek gehouden met Cryptococcus hominis, de parasiet van het geval BUSSE-BUSCHKE. De schimmel bleek pathogeen te zijn voor muizen en jonge cavia's, terwijl ratten en oude cavia's minder gevoelig waren, en konijnen, honden en kippen zich volkomen refractair gedroegen of zeer weinig gevoelig waren voor inoculatie.

De belangrijkste gevallen uit den laatsten tijd acht ik die, welke werden beschreven door HAGIWARA in Japan in 1922, door RAMEL in 1925 en door ARZT in hetzelfde jaar.

De patient van HAGIWARA was een vrouw van 63 jaar, die drie jaren te voren in den nek een bijensteek had gekregen, waarna een maand later op die plek op acnepustels gelijkende, licht pijnlijke erupties optraden, die gingen ulcereeren onder etterafscheiding en korstvorming. De eerste erupties genazen niet. Er ontstonden telkens nieuwe, welke conflueerden, en zich uitbreidden links en rechts aan de hals, op de borst, en in beide oksels. Gedeeltelijk genazen deze wonden spontaan onder litteekenvorming. De ulceraties waren omgeven door een smallen rooden zoom. De bodem vertoonde papillaire woekeringen en enkele fistelgangen. Aan den rechter bovenarm bevond zich een zwelling ter grootte van een kippenei, vergroeid met de onderlaag, doch niet met de huid, hard aanvoelend, en scherp begrensd. In deze zwelling werden bij pathologisch-anatomisch onderzoek naast weefseldetritus en lymphocyten talrijke gistcellen gevonden, gelegen in groepen van 5 en 6, of zelfs van 20 en 30. De schimmel liet zich op verschillende voedingsbodems, zoowel vaste als vloeibare, kweeken. Op vloeibare voedingsbodems werd geen oppervlaktevlies gevormd. Bij kweeken op gipsblokken ontstonden sporen, aantoonbaar in het gekleurde praeparaat. Suikers werden vergist. Aan de voedingsbodems werden verschillende chemische stoffen toegevoegd, waarbij bleek, dat joodkali in een verdunning van 6 : 1000 reeds remmend op de groei werkte. Muizen stierven drie dagen na subcutane injectie van een geringe hoeveelheid kultuurmateriaal. Konijnen en cavia's waren resistent tegen de inoculatie. Volgens RAMEL is HAGIWARA de eerste geweest, die getracht heeft, bij humane blastomycose complementbindende antilichamen aan te toonen, evenwel met negatief resultaat.

RAMEL beschrijft het volgende geval: Bij een vrouw van 59 jaar ontwikkelde zich een zwelling aan de ulnaire zijde van den linker onderarm, welke gepaard ging met toenemende bewegingsbeperking in het elleboogsgewricht. Tegelijkertijd ontstond een nootgroote drukpijnlijke zwelling in den linker oksel. De zwelling van den arm ging na eenigen tijd ulcereeren. Er ontstond een kratervormige wond, die bloedig vocht secerneerde, ter grootte van 2 bij 4 centimeter, met onregelmatige, ondermijnde randen, en met

granuleerenden bodem. In de buurt van dit ulcus was nog een tweetal speldeknopgroote ulcera aanwezig. Verder was op de huid niets bijzonders te vinden. Röntgenologisch was in het distale derde gedeelte van de ulna een beendefect zichtbaar.

In een uitstrijkpraeparaat van het wondsecreet werden talrijke kogelronde lichaampjes gevonden, ongeveer ter grootte van een erythrocyt, meestal sterk GRAM-positief, gedeeltelijk geïsoleerd, gedeeltelijk ook gegroepeerd, en ingesloten in een amorphe massa met een membraan met dubbelen omtrek. De diagnose blastomycose werd hierop gesteld, daar ook op maltose-agar talrijke koloniën opkwamen van een gistachtig microörganisme.

Een deel van het ulcus werd geëxcideerd en gedeeltelijk gebruikt voor histologisch onderzoek, gedeeltelijk voor dierproeven. Het eerste werd verricht door HEDINGER, die een eigenaardig granulatieweefsel vond, met talrijke, gedeeltelijk vrij sterk uitgezette vaten, en voornamelijk bestaande uit diffuus verspreide of groepsgewijs samenliggende polynucleaire leucocyten, op enkele plaatsen met lymphocyten vermengd. Verder werden buitengewoon veel ronde cellen waargenomen met een ronde, bleek gekleurde kern en in concentrische lagen gerangschikt protoplasma. Deze cellen waren in doorsnee wisselend van de grootte van een lymphocyt tot driemaal die grootte. Op sommige plaatsen waren ze in den vorm van een parelsnoer gerangschikt, soms werden ze ook in den vorm van een zandlooper waargenomen. Ze kleurden zich volgens de door BUSSE aangegeven kleuring voor blastomyceten fel rood, en werden daarom voor blastomyceten gehouden. Verder werden enkele atypische reuscellen gevonden, met een parasiet in het midden. De parasietenhaarden waren meestal door talrijke leucocyten omringd. Op enkele plekken werden uitgebreide necrosen waargenomen.

Vier cavia's en vier witte muizen werden met het geëxcideerde materiaal subcutaan of intraperitoneaal ingespoten. De muizen werden na eenige dagen gedood. Ze vertoonden geen zichtbare teekenen van blastomycose. De cavia's werden na tien weken gedood. Ze zagen er niet ziek uit, en waren zwaarder geworden. Bij twee dieren werden geen afwijkingen gevonden. Dit waren cavia's, die subcutaan waren geïnjiceerd. De twee andere, die

intraperitoneaal waren ingespoten, vertoonden in de onderste longkwabben een haemorrhagische pneumonie, die bij het histologisch onderzoek bleek te zijn veroorzaakt door kleine blastomycosehaardjes, waarbij de parasieten in de coupes werden gevonden.

De okselklieren in den linker oksel werden ook geëxstirpeerd. Deze gaven macroscopisch een beeld te zien, dat aan tuberculose deed denken. Histologisch werd een productieve ontsteking geconstateerd, die het normale beeld van de lymphklier geheel had verdrongen. De veranderingen bestonden voor een gedeelte uit epitheloïde cellen, die meest in scherp afgegrensde groepjes waren vereenigd, waarin LANGHANS'sche reuscellen werden gevonden. Verkazing vertoonden ze niet. Tuberkelbacillen werden in de klieren niet aangetroffen, wel blastomyceten, vooral bij de kleuring volgens BUSSE. De vier cavia's, die met kliermateriaal werden ingeent, kregen echter duidelijke tuberculose. Bij geen der vier dieren werden verschijnselen van blastomycose gevonden.

RAMEL besluit hieruit, dat de patiënte lijdende was zoowel aan blastomycose, als aan tuberculose.

In het verdere verloop van de ziekte kwamen haarden op andere gedeelten van het lichaam, in den vorm van subcutane knobbels, abscessen en ulcera, waarin telkens weer dezelfde schimmels werden gevonden.

De schimmel groeide uitstekend op maltose-agar volgens SABOURAUD, in den vorm van ronde, glanzende schijven, eerst wit, later okergeel van kleur. Mycelium- en sporenvorming werden niet waargenomen. Galactose, glucose en saccharose werden niet vergist. RAMEL rekent de parasiet dan ook tot het genus Cryptococcus. Het is zeer goed mogelijk, dat ze identiek is met de schimmel van BUSSE-BUSCHKE, Cryptococcus hominis, doch bij de onvolledige kennis, die nog over deze schimmelgroep bestaat, is hieromtrent niets met zekerheid te zeggen. Ze was pathogeen voor ratten, muizen en cavia's, die na drie weken stierven, en multipele abscessen in de interne organen vertoonden.

De patiënte is na ongeveer tien maanden ziek te zijn geweest, genezen. RAMEL deelt haar ziekte in twee perioden in, nl. de eerste

periode van 4 tot 5 maanden, waarin de ziekte een zuiver lokaal karakter bezat, zonder neiging tot genezing, en de tweede periode, gekenmerkt door het optreden van de haematogene uitzaaiing, en in welke periode immuniteit ontstond, en de neiging tot spontane genezing steeds grooter werd. Op het eerste gezicht lijkt dit een tegenstrijdigheid. Dit is het echter niet. Men kan zich zeer goed voorstellen, dat de immuniteit zich langzaam heeft ontwikkeld, en in denzelfden tijd, dat de mechanische verhoudingen, bijvoorbeeld door erosie van een bloedvat, gunstig waren voor het ontstaan van haematogene uitzaaiingen, een belangrijke rol ging spelen. Beide verschijnselen zijn dan los van elkaar als toevalligerwijze samengaande gebeurtenissen te beschouwen. Een logisch verband is echter ook mogelijk, wanneer men aanneemt dat juist het binnendringen in de bloedbaan, evenals dat bij het dierexperiment voor de tuberculose is aangetoond, van veel belang is voor het ontstaan van immuniteitsverschijnselen. RAMEL deelt mede, dat de door haematogene uitzaaiing ontstane processen veel meer neiging hadden tot genezing, dan met de primaire haard tot dat tijdstip het geval was geweest. Ook deze genas daarna echter vrij spoedig.

In de eerste periode, toen RAMEL nog overtuigd was van de geringe pathogeniteit van de schimmel, heeft hij inoculatieproeven bij de patiënte zelf gedaan met levende parasieten uit een reinkultuur, en wel percutaan en intracutaan. Als contrôles werden dezelfde proeven gedaan bij de patiënte en bij twee contrôlepersonen met gedoode parasieten. Bij de contrôlepersonen waren na 24 uur alle reacties negatief. Bij de patiënte had alleen de percutane enting met gedoode schimmels een negatief resultaat, terwijl op de plek, waar gedoode schimmels intracutaan waren geïnjiceerd, een vlak, rood, cutaan infiltraat bestond na 24 uur. Op de plek van percutane inoculatie met levende parasieten was de entstreep rood, op de plaats, waar levende parasieten intracutaan waren geïnjiceerd, was een rood infiltraat. Op den vierden dag was alleen dit laatste infiltraat nog zichtbaar. Er ontwikkelde zich hier een absces, dat tien weken later werd geïncideerd. In den abscesinhoud kon de parasiet weer worden gevonden. Eenige weken later werd wederom een positief resul-

taat gekregen bij een herhaalde inoculatie met levende parasieten. De papel, die ontstond, werd den vierden dag geëxstirpeerd voor histologisch onderzoek.

In de tweede ziekteperiode werden weer allergieproeven genomen, namelijk: 1° met een suspensie van veertien dagen oud kultuurmateriaal in physiologische zoutsolutie, gedurende een uur op 60° verhit, waarna 0,5 % phenol was toegevoegd en de steriliteit was gecontroleerd door entingen op maltose-agar, die een negatief resultaat opleverden; 2° met een op dezelfde wijze vijf weken vóór het gebruik bereide suspensie van drie weken oud kultuurmateriaal; 3° met een celvrij extract, uit deze laatste suspensie bereid na filtreeren door een CHAMBERLAND-kaars. Van al deze drie substanties, die RAMEL in de gegeven volgorde noemt: „Vaccine T 53", „Vaccine T 114" en „Blastomycine", werd 0,1 cM^3 intracutaan bij de patiënte geïnjiceerd. Na 24 uur was op alle injectieplaatsen een heftige reactie opgetreden, veel sterker dan de reacties, die ontstonden na de inoculatieproeven in de eerste ziekteperiode. Er had zich blijkbaar intusschen een sterke allergie ontwikkeld. De reacties op „Vaccine T 53" en op „Blastomycine" namen na twee maal 24 uur in intensiteit nog iets toe, en werden daarna snel kleiner. Na 7 dagen was op de plek van de „Blastomycine"-injectie nog een 3 bij 2 cM. groot erythemateus infiltraat met netvormige teleangiectasieën, en in het centrum een week knobbeltje van lenticulaire grootte. Op den tienden dag werd een proefexcisie gedaan uit dit infiltraat voor histologisch onderzoek.

De reactie op „Vaccine T 114" was nog veel sterker. De reactie bereikte haar hoogtepunt na twee maal 24 uur. Er ontstond na eenige dagen een absces op de injectieplaats, dat overging in een ulcus. In het secreet werden enkele blastomyceten aangetroffen, die na enten op maltose-agar een langzaam groeiende kultuur opleverden, zoodat RAMEL aanneemt, dat ondanks alle voorzorgen, die genomen waren, de injectie met „Vaccine T 114" in werkelijkheid was geweest een inoculatie met niet gedoode, doch wel in groeikracht en virulentie achteruitgegane parasieten. Dit ulcus genas spontaan, en vormde een lenticulair ingetrokken litteeken, met iets geïnfiltreerde, livide omgeving.

Op den 24sten dag werd dit huidgedeelte voor histologisch onderzoek geëxcideerd.

Complementbindingsreacties werden uitgevoerd in de eerste en in de tweede ziekteperiode. Als antigeen werd gebruikt een suspensie van levende parasieten in physiologische zoutoplossing. Het serum van de patiënte werd actief en geïnactiveerd gebruikt. Als contrôles liepen actieve en geïnactiveerde sera mee van een gezond persoon, en van een luespatiënt met positieve WASSERMANN-reactie op lues. De aflezing werd bemoeilijkt, doordat de parasietensuspensie in alle buisjes een troebeling veroorzaakte. Na 24 uur waren deze cellen echter op den bodem der buisjes neergezonken. Daarbij bleek, dat in alle contrôlebuisjes volkomen haemolyse was opgetreden, terwijl bij de patiënte behalve de parasieten ook erythrocyten waren uitgezakt, en de er bovenstaande vloeistof licht rood was gekleurd. Dit resultaat werd tweemaal gevonden in de eerste ziekteperiode, zoowel met het actieve, als met het geïnactiveerde serum, terwijl in de tweede periode de reacties volkomen negatief uitvielen. Het is daarom zeer de vraag, of de positieve reacties in de eerste periode, die mijns inziens volgens de beschrijving eerder subpositief zouden moeten worden genoemd, wel als specifiek mogen worden beschouwd. In elk geval wordt door de uiteenloopende resultaten duidelijk aangetoond, dat aan de resultaten niet te veel waarde mag worden toegekend. De oorzaken voor deze verschillen kunnen meerdere zijn. Terecht gaat RAMEL hier niet nader op in, waar iedere verklaring zuiver hypothetisch zou moeten blijven.

Ook hier lijken cutireacties betrouwbaarder, zooals reeds vaker bij blastomycosen werd opgemerkt, doch het is jammer, dat RAMEL in de tweede ziekteperiode geen contrôleproeven deed, die de proeven haar volle bewijskracht zouden hebben kunnen geven, waar de reacties overigens zoo sterk positief waren. BUSCHKE en JOSEPH wijzen nadrukkelijk op deze leemte. Ze houden het bovendien voor mogelijk, dat de positieve resultaten van het serologisch onderzoek in werkelijkheid berustten op een labiliteitsreactie, gezien de toestand van de patiënte, die naast haar blastomycose aan een tuberculeus proces lijdende was. Ook

achten ze voor mogelijk, daar de reïnoculaties in de eerste ziekteperiode drie à vier weken waren verricht vóór de eerste complementbindingsreacties, dat deze antigeeninjecties van invloed zijn geweest op de resultaten, door de vorming van afgestemde antilichamen.

Verschillende histologische onderzoekingen werden door RAMEL verricht. In de primaire laesie met spontane ulceraties van de eerste ziekteperiode werd granulatieweefsel gevonden met abnorm veel nieuwgevormde vaten, waartusschen talrijke oedemateuze dunne bindweefselsepta, die een grootmazig net vormden, met in de mazen fibroblasten, leucocyten, waaronder zeer veel eosinophiele, en parasieten. Op enkele plekken verspreid zag hij kleincellige infiltraten, waarbij ook enkele plasmacellen werden aangetroffen. Reuscellen waren zeer zeldzaam, epitheloïde cellen schaars aanwezig aan den rand van den haard.

De papel, ontstaan na de reïnoculatie in de eerste ziekteperiode, terwijl de allergische huidreactie nog zwak was, vertoonde volgend beeld: In het midden een absces, bestaande uit kernbrokken en slecht kleurbare parasieten. De epidermis was afwezig. Rondom dit absces, dat scherp was begrensd, een overgangszone, bestaande uit niet gedegenereerde leucocyten, plasmacellen en fibroblasten, en met uitgezette nieuwgevormde vaten. In deze zone waren verder ook veel parasieten, meestal gelegen binnen ovale lichaampjes, in groepjes van gemiddeld zes tot tien. Rondom deze zone was een gedeelte, dat een uitgesproken neiging tot tuberculoïde structuur vertoonde, met epitheloïde cellen en LANGHANS'sche reuscellen, doch ook hier trad de tuberculoïde structuur op den achtergrond tegenover het infiltraat van plasmacellen en jonge fibroblasten, dat eveneens aanwezig was.

Het weefsel dat geëxcideerd werd 26 dagen na de reïnoculatie met verzwakt kultuurmateriaal, in de tweede ziekteperiode, bij het bestaan van een sterke allergische reactie, en na de genezing van het spontane proces, vertoonde daarentegen een sterk uitgesproken tuberculoïden bouw, gemengd met talrijke plasmacellen en verspreide lymphocyten. Hier en daar waren echter ook hoopjes polynucleaire leucocyten aanwezig, die soms

microabscessen vormden. Hetzelfde beeld wordt, zooals RAMEL opmerkt, ook bij sporotrichose waargenomen. Of in het besproken geval de polynucleairen eveneens behooren bij het door de blastomycoseparasieten veroorzaakte beeld, of dat deze op rekening moeten worden gebracht van een secundaire infectie, is moeilijk uit te maken, en doet ook weinig ter zake. Ook het huidgedeelte, op den zelfden dag geïnjiceerd met „Blastomycine" en op den tienden dag geëxcideerd, vertoonde een duidelijken tuberculoïden bouw.

RAMEL wijst op het parallel gaan van het sterker worden van de allergie en het meer uitgesproken worden van de tuberculoïde structuur bij deze patiënte, en leidt hieruit af, dat ook voor blastomycose geldt de door JADASSOHN en LEWANDOWSKY voor de tuberculoïde lues en de lepra gevonden wet, dat het ontstaan van tuberculoïde structuren bij chronische infectieziekten het resultaat en het morphologisch aequivalent is van een specifieke allergische reactie.

ARZT nam in ongeveer denzelfden tijd een geval waar bij een 36-jarige vrouw, die op beide wangen twee symmetrische ulcera vertoonde, die langen tijd bleven bestaan, en die geen typische kenmerken vertoonden. Een proefexcisie werd gedaan, en in het praeparaat werden gevonden: proliferatie van de epidermis, met groote, blaasvormige cellen in het rete Malpighii, die insluitsels bevatten; degeneratie van de cutiscellen zoodat het een reticulair uiterlijk vertoonde met veel insluitsels, en bovendien rondcellen en plasmacellen. Verder in de diepte nam het aantal insluitsels af, dat der plasmacellen en lymphocyten toe. Bovendien werden hier groote reuscellen gezien, soms ook met insluitsels. De insluitsels kleurden zich volgens GRAM-WEIGERT donker. Soms waren het kleine puntjes, soms ook grootere, ronde vormen of halve-maanvormen. Ook in de uitstrijkpraeparaten werden dergelijke lichaampjes gevonden. ARZT houdt deze elementen voor blastomyceten. Het is mogelijk, dat dit althans voor een gedeelte er van juist is. Het beeld, zooals ARZT dit beschrijft doet sterk denken aan dat van de balloneerende degeneratie van UNNA, waarbij, zooals reeds werd opgemerkt, cellen worden

gezien, die aanleiding kunnen geven tot verwisseling met parasieten.

Eenige der door ARZT afgebeelde lichaampjes zijn volgens mij vrij zeker op te vatten als producten van celdegeneratie. Dat het blauw tot zwart gekleurd worden bij de kleuring volgens GRAM-WEIGERT evengoed bij deze laatste kan voorkomen, als bij gistcellen of gistachtige parasieten, werd reeds besproken. Ook de afbeelding van een praeparaat uit de diepte van het ulcus met gevacuoliseerde cellen en insluitsels is niet erg bewijzend, waar deze insluitsels even goed pycnotische kernresten of andere degeneratieproducten kunnen zijn. Ik wil hierover echter geen zeker oordeel vellen, waar de oorspronkelijke praeparaten meer bewijzend kunnen zijn geweest. Hoewel er dus aan getwijfeld mag worden, of alle door ARZT waargenomen, beschreven, en afgebeelde lichaampjes voor parasieten mogen worden gehouden, bewijzen de andere door ARZT gedane onderzoekingen, dat zijn geval tot de blastomycosen mag worden gerekend.

Bij herhaling kwamen op maltose-agar talrijke ronde kulturen op, eerst grijsachtig wit, later meer geel van kleur. Op vloeibare voedingsbodems werd geen oppervlaktevlies gevormd. Gelatine werd niet vervloeid. Dextrose, mannose, saccharose, laevulose, galactose en manniet werden niet vergist. Lakmoeswei veranderde niet van kleur. Een uitstrijkpraeparaat van de kolonies liet ronde GRAM-positieve cellen zien, deels in spruitenden toestand. In sommige cellen waren gedeelten, die zich niet lieten kleuren, en die aan vacuolen deden denken. Echte myceliumdraden werden niet waargenomen, doch wel slecht gekleurde draadvormige verbindingen tusschen de cellen, waarschijnlijk slijmdraden. Sporenvorming kon niet worden vastgesteld, ook niet in gipsblokkulturen. De schimmel was vooral pathogeen voor ratten, waarbij na subcutane injectie tumoren ontstonden, vrijwel geheel samengesteld uit schimmelcellen. Ook de lymphklieren zwollen op. Hierin werden eveneens parasieten gevonden. Cavia's stierven 6 tot 10 dagen na intracardiale injectie met kultuurmateriaal. Er werd in de eerste plaats een pericarditis gevonden, doch verder ook knobbeltjes in lever en nieren. Kultureel konden schimmels worden gevonden. Bij de patiënte zelf

werden met positief resultaat inoculatieproeven gedaan met kultuurmateriaal. Er ontstond een knobbeltje, dat na bijna tien weken werd geëxcideerd, en histologisch onderzocht, waarbij bleek, dat het vrijwel op dezelfde wijze was samengesteld, als de spontane laesies.

Agglutinatieproeven mislukten, daar zeer spoedig na het invullen een spontane neerslag ontstond, ook in de contrôlebuisjes. Op intracutane injectie met verschillende trichophytinen en een sporotrichine reageerde de patiënte niet. ARZT vermeldt niet, of hij ook een extract van de gekweekte kultuur, of gedoode parasieten heeft geïnjiceerd. Meerdere proefnemingen pleiten er voor, dat bij een dergelijke techniek wel specifieke cutireacties kunnen worden verkregen. Dat deze reacties waarschijnlijk wel streng specifiek zijn bij blastomycose, werd door STEIN aangetoond, wiens geval van GILCHRIST'sche ziekte positief reageerde op intracutane injectie van kultuurmateriaal, afkomstig van een door GILCHRIST aan STEIN gezonden stam van de GILCHRIST-STOKES 'sche parasiet, terwijl evenals bij het geval van ARZT een trichophytineïnjectie een negatief resultaat opleverde.

ARZT slaagde, na twee vergeefsche pogingen, de derde maal er in, uit het bloed van de patiënte op maltose-agar eveneens een gistachtig microörganisme te kweeken, dat zich echter van den uit de ulcera gekweekten stam onderscheidde, doordat het saccharose vergiste. De andere suikers, die reeds werden genoemd, werden niet vergist. Microscopisch was deze bloedstam van den ulcusstam vooral onderscheiden, doordat de eerste ovoïde en langwerpige, worstvormige vormen vertoonde, terwijl de tweede vrijwel uitsluitend samengesteld was uit ronde cellen, met slechts enkele ovoïde vormen. In oudere kulturen van den bloedstam werden echter eveneens ronde cellen waargenomen naast de langwerpige. Het is dus zeer goed mogelijk, dat beide stammen ondanks de genoemde verschillen toch identiek zijn, temeer, waar ARZT er in slaagde, na dierpassage bij een rat uit den ulcusstam eveneens ovoïde en langwerpige cellen te kweeken. Wat het verschil in gistend vermogen tusschen de beide stammen betreft, zoo is het bevreemdend, dat de bloedstam bij de proeven van ARZT wel saccharose vergistte, en niet dextrose en laevulose, wat

men tevens zou verwachten. De vraag doet zich voor, of geen verontreiniging in de saccharosebuisjes is binnengedrongen, die de gasvorming heeft veroorzaakt. Maar afgezien hiervan is het de vraag, of uiteenloopende resultaten van gistproeven bij microorganismen, als de beschrevene, en bij aanverwante schimmels wel een reden mogen zijn om aan te nemen, dat men te doen heeft met verschillende schimmelsoorten. Zoo vinden we voor de schimmel van BUSSE-BUSCHKE vermeld door BUSCHKE, dat er gasvorming optreedt in dextrose, terwijl OTA, die dezelfde schimmel later in het laboratorium van BUSCHKE onderzocht, in geen enkele suikersoort gasvorming verkreeg. CASTELLANI deelt het genus Monilia in in tien groepen, waarbij hij uitsluitend afgaat op de resultaten van gistproeven met verschillende suikers en andere koolhydraten. GRÜTZ betwijfelt evenwel naar aanleiding van zijn eigen onderzoekingen, of de biologische eigenschappen van de verschillende typen wel voldoende constant zijn, om ze te gebruiken als basis voor een differentieering. CASTELLANI wijst er trouwens reeds zelf op, dat men de gistproeven moet doen met pas geïsoleerde stammen, daar de eigenschappen spoedig veranderen na eenige overentingen. Zoo kan men zich zeer goed voorstellen, dat de biologische eigenschappen van een gistachtig microörganisme ook veranderen in verband met de omstandigheden, waarin het verkeert in het levend organisme, zoodat men verschillende resultaten kan verkrijgen bij het verrichten van gistproeven met dezelfde schimmel naar gelang deze uit het stroomende bloed, of uit een ulcus werd gekweekt. Het is derhalve zeer goed mogelijk, dat de schimmel, die ARZT uit het bloed van de patiënte kweekte, dezelfde is als die, welke in het ulcus voorkwam, en dat het hier slechts een polymorphie van een en dezelfde schimmelsoort betrof, zooals die bij verschillende schimmels wel meer wordt waargenomen.

GRSCHEBIN heeft bij een ziektegeval, dat hij in 1927 beschreef, dergelijke resultaten gekregen. Bij een jongen van 12 jaar ontstond aan het achterhoofd een zwelling ter grootte van een hazelnoot, die ging ulcereeren. Het ulceratieve proces breidde zich snel over het geheele behaarde hoofd uit. Tuberculose, lues en

carcinoom konden worden uitgesloten, zoodat aan blastomycose werd gedacht. Een gedeelte van de laesie werd geëxcideerd. Het histologisch beeld bood weinig bijzonders. De epidermis was afwezig. In de cutis was een ontstekingsinfiltraat. Parasieten konden niet met zekerheid worden aangetoond. FINKELSTEIN verrichtte daarna de volgende proeven: Een gedeelte van het weefsel werd op SABOURAUD-agar geënt. Hier kwam bij laboratoriumtemperatuur na vijf dagen een kultuur op van roomwitte kleur, die microscopisch bleek te bestaan uit ronde gistachtige cellen, meestal in spruitingstoestand en zonder myceliumdraden. Bloedkulturen op bouillon-voedingsbodems volgens SABOURAUD gaven driemaal een negatief resultaat. De gekweekte schimmel vergistte glucose, maltose en lactose niet. Een intradermale injectie met een vaccin, bereid uit de opgekomen kultuur, gaf in meerdere verdunningen een duidelijk positieve reactie, terwijl deze bij een syphilispatiënt negatief verliep. De patiënt reageerd negatief op een staphylokokkenvaccin. Agglutinatieproeven met serum van den patiënt verliepen negatief. Complementbindingsreacties gaven een twijfelachtig resultaat. In het verloop van de ziekte ontstond een dubbelzijdige pleuritis. Steriel opgevangen punctievloeistof werd op voedingsbodems volgens SABOURAUD gebracht, waarop zich na eenige dagen witte kolonies ontwikkelden, bestaande uit myceliumdraden en relatief weinig gistachtige cellen. GRSCHEBIN neemt, mijns inziens zonder voldoende bewijsgronden, aan, dat deze schimmel, ondanks de geconstateerde verschillen, toch dezelfde is, als die welke uit de huidlaesies werd gekweekt, zoodat hier een mutatie zou zijn opgetreden, een verschijnsel, dat meer werd opgemerkt, en dat de botanische classificatie van dergelijke schimmels ten zeerste bemoeilijkt.

De patiënt stierf na ongeveer twee jaren. Joodkalitoediening per os deed de toestand slechts tijdelijk iets verbeteren.

K. *Blastomycosegevallen, die niet bij een der genoemde groepen of gevallen kunnen worden ondergebracht.*

Als overgangsvormen tusschen de „Europeesche" en de „Amerikaansche" blastomycosen worden aangeduid die aandoeningen, die wat het klinisch beeld betreft, doen denken aan de

ziekte van GILCHRIST, doch waarbij de parasiet blijkt te zijn een microörganisme, dat overeenkomst vertoont met dat van het geval BUSSE-BUSCHKE.

Mijns inziens is er alle reden, om eveneens tot de blastomycosen te rekenen de aandoening, beschreven door DE BEURMANN, GOUGEROT en VAUCHER in 1910 als „oïdiomycose gommeuse ulcéreuse disséminée", de aandoening, beschreven door BALZER, GOUGEROT en BURNIER in 1912 als „parendomycose", en de ziekte, die dezelfde laatstgenoemde auteurs beschreven in hetzelfde jaar onder den titel: „Dermatomycose végétante disséminée due au Mycoderma pulmoneum".

Van het eerste van deze drie gevallen beschrijven DE BEURMANN, GOUGEROT en VAUCHER, dat ze subcutane gummata zagen ontstaan bij een vrouw van 34 jaar. De eerste aandoeningen waren infiltraten aan de dorsaalkant der voeten. Deze infiltraten gingen spoedig ulcereeren. Na eenige weken ontstonden aan de extremiteiten en in den nek groote gummata, die spoedig verweekten en gingen ulcereeren. De algemeene gezondheidstoestand van de patiënte werd niet beïnvloed door haar huidlijden. Lues, tuberculose en sporotrichose konden worden uitgesloten. Bij röntgenologisch onderzoek bleek, dat er slechts aan de linker longtop een geringe afwijking aanwezig was. Uit den etter kon steeds dezelfde schimmel worden gekweekt. In het begin waren de kulturen vlak, wit, vochtig-glinsterend. Microscopisch bestonden ze uit ronde of ovale cellen met knopvormige uitspruitingen. Later ontstonden naast deze gistachtige cellen myceliumdraden, welke dikwijls van septa waren voorzien. Macroscopisch waren de kulturen in dat stadium gegroefd. Ze vormden een vrij vast samenhangende massa en waren aan den rand omgeven door een stralenkrans. Nog oudere kulturen waren geelwit, met groote plooien en wit bestoven uiterlijk. In dat stadium waren nog uitsluitend myceliumdraden aanwezig, voor een groot deel uiteengevallen in oïdien of arthrosporen, en verder zag men chlamydosporen. De jonge kulturen vergistten glucose, de oudere niet meer. Op vloeibare voedingsbodems werd een oppervlaktevlies gevormd. De schimmel was pathogeen voor witte ratten. Bij injectie van

groote hoeveelheden kultuurmateriaal stierven ze zonder macroscopisch zichtbare laesies. Na injectie van een kleine hoeveelheid kultuurmateriaal intraperitoneaal ontstond een dubbelzijdige orchitis, die later ging abscedeeren. Een retrokultuur gelukte niet. De schimmel werd in het weefsel gevonden in den vorm van gistcellen. Bij subcutane injectie ontstond alleen lokaal een infiltraat.

DE BEURMANN en zijn medewerkers noemen de schimmel Oidium cutaneum, waarbij ze de indeeling volgen van DE BEURMANN en GOUGEROT, die tot de oïdiomycosen rekenen aandoeningen, welke veroorzaakt worden door schimmels met volgende kenmerken: kruipend, van septa voorzien mycelium, met enkelvoudige, rechte „conidiophoren", die eveneens septa bevatten en zich splitsen in een keten van eivormige of cylindrische „conidiën" (arthrosporen). CASTELLANI voert in zijn systeem ook het genus Oidium in. Als verwante genera vinden we bij hem de genera Oospora WALLROTH, 1833, Malbranchea SACCARDO, 1882, Monilia PERSOON, 1797, Oidium LINK, 1809, emendavit PINOY, en Blastomycoides CASTELLANI. Dit zijn de vijf genera, waarin hij de familie der Oosporaceae SACCARDO, 1886, onderverdeelt. De Oosporaceae behooren evenals de Cryptococcaceae tot de onderorde der Blastosporineae, die bij de GILCHRIST'sche ziekte werd besproken, en bevatten die Blastosporineae, waarbij de hyphae óf lang kunnen zijn, óf weinig verschillend van de sporen, die typisch in ketens zijn gerangschikt Het genus Monilia heeft volgens CASTELLANI vrij dikke, vaak lange en vertakte hyphae, evenals het genus Oidium. Deze beide laatste genera worden door hem als volgt onderscheiden: bij Monilia enkelvoudige of vrijwel enkelvoudige sporophoren, typisch met scheidingsorganen („disjunction apparatus"); glucose wordt volkomen vergist onder gasvorming; talrijke spruitvormen in de kulturen; bij Oidium enkelvoudige sporophoren, voorzien van septa, dikwijls zonder scheidingsorganen; geen vergisting van glucose onder gasvorming; spruitvormen in de kulturen zelden of nooit aanwezig. Deze indeeling bevat vele moeilijkheden en is niet

volkomen bevredigend. Zoo rekent CASTELLANI een aantal schimmels, die in geen enkele suiker gas vormen, namelijk die, welke hij rangschikt in de Zeylanica-groep, tot het genus Monilia, dat volgens hem gekenmerkt is onder anderen door de gasvorming in glucose. De beoordeeling of het aantal in de kulturen van een bepaalde schimmel gevonden spruitvormen te groot is om deze schimmel tot het genus Oidium te rekenen, of te klein voor het genus Monilia, blijft zeer subjectief en maakt een scherpe scheiding onmogelijk. Het al of niet aanwezig zijn van scheidingsorganen, wat mij zeer moeilijk lijkt na te gaan in de practijk, blijft dan als onderscheidingsmiddel tusschen de beide genera over, doch ook dit is niet altijd te gebruiken, daar volgens CASTELLANI niet altijd de bedoelde scheidingsorganen bij Monilia aanwezig zijn.

VUILLEMIN — en BRUMPT sluit zich hierbij aan — wil tot het genus Oidium alleen rekenen de tot de Ascomycetes behoorende familie der Erysipheae, waarbij uitsluitend parasieten van planten, en niet van menschen en dieren, voorkomen.

VUILLEMIN rekent de schimmel van DE BEURMANN, GOUGEROT en VAUCHER tot het genus Mycoderma PERSOON, 1822, en geeft haar den naam Mycoderma cutaneum. Ook OTA geeft oorspronkelijk aan de parasiet dezen naam. Later heeft hij de schimmel bij het genus Trichosporum ondergebracht. Het genus Mycoderma is een der vier genera waarin VUILLEMIN de parasieten van de onderorde der Arthrosporineae verdeelt. Het wordt als volgt door hem gedefinieerd: „Arthrosporenvormende hyphomyceet, met van septa voorzien, resistent mycelium, dat dikker is dan 1 μ. Er zijn geen conidiën, doch het thallium valt uiteen in deelen, die eerst vierhoekig zijn, en later zich afronden. De kulturen op vloeibare voedingsbodems vormen een oppervlaktevlies. Op vaste voedingsbodems vormen ze een vochtige laag, die gelijkt op kulturen van gistcellen". CASTELLANI volgt de indeeling van VUILLEMIN: orde der Thallosporales, verdeeld in onderorde der Blastosporineae, die zich vermeerderen door middel van blastosporen, en onderorde der Arthrosporineae, die zich vermeerderen door middel van arthrosporen. Hij rekent tot

de laatste onderorde echter slechts drie genera, die parasieten bevatten. Het genus Mycoderma rekent hij, evenals het genus Cryptococcus, onder de familie der Cryptococcaceae tot de onderorde der Blastosporineae. Intusschen geeft hij geen voorbeelden van dit genus. De indeeling onder de Blastosporineae is te verdedigen, daar, zooals OTA opmerkt, bij de tot dit genus gerekende schimmels naast de voortplanting door middel van arthrosporen ook vermeerdering door blastosporen, vooral in jonge kulturen, plaats vindt. De vermeerdering door arthrosporenvorming staat echter op den voorgrond.De schimmels, die CASTELLANI in zijn genus Oidium onderbrengt, worden door BRUMPT onder het genus Mycoderma vermeld. We zien dus, dat er over de definities en de systematische rangschikking der genera Oidium, Monilia en Mycoderma allerminst overeenstemming bestaat. OTA noemde in 1926 de schimmel Trichosporum cutaneum. POLLACCI en NANNIZZI sluiten zich bij deze benaming aan. Het genus Trichosporum BEHREND, 1890, is volgens de indeeling van VUILLEMIN, welke bij BRUMPT gevonden wordt, evenals het genus Mycoderma één der vier genera, die parasieten bevatten, welke behooren tot de onderorde der Arthrosporineae. Tot dit genus rekent zoowel VUILLEMIN als CASTELLANI uitsluitend schimmels, die als parasieten voorkomen op menschelijke haren in den vorm van opeenhoopingen van groote ovale of ronde cellen, welke kleine knobbels of scheeden rondom het haar vormen. [1]) In kulturen vormen deze schimmels lange myceliumdraden en sporen. De aandoening, welke door schimmels van dit genus wordt veroorzaakt, heet trichosporie, of, speciaal in Columbia, piedra. Het genus heeft zijn naam te danken aan het parasitaire leven van zijn vertegenwoordigsters, en moet niet worden verward met het genus Trichosporium FRIES 1849, dat geheel andere eigenschappen heeft, en meer dan 40 schimmelsoorten, meest saprophyten, bevat. In 1926 heeft OTA

---

[1]) Dit is derhalve een „medisch genus", dat gekenmerkt is door de symptomen, welke door de er toe gerekende schimmels bij menschen worden veroorzaakt, in tegenstelling met een „botanisch genus", dat gekenmerkt is uitsluitend door botanische eigenschappen.

naast de parasieten van de trichosporie nog eenige andere schimmels bij dit genus ondergebracht, onder anderen die, welke het best bekend zijn als Parendomyces balzeri, Parendomyces asteroides, en Hemispora rugosa. Deze schimmels heeten bij hem dan ook Trichosporum cutaneum, Trichosporum balzeri, enz. OTA kent aan het genus Trichosporum de volgende eigenschappen toe: het aanwezig zijn van vrije spruitcellen, myceliumdraden en arthrosporen. De definitie van OTA is derhalve gebaseerd op geheel andere kenmerken, dan die van VUILLEMIN. Zooals later zal blijken, heeft OTA dit genus in de plaats gesteld van het genus Parendomyces, dat hij twee jaren tevoren had ingelascht in zijn systeem, om de schimmels met de genoemde kenmerken in onder te brengen. De parasieten van de trichosporie werden toen echter niet tot dit genus gerekend.

Daarna is OTA bij de bestudeering van een tweetal exemplaren van Trichosporum beigeli VUILLEMIN gebleken, dat deze trichosporieparasiet de zelfde eigenschappen had, als door hem aan het genus Parendomyces werden toegekend, zoodat deze eigenschappen volgens hem het genus Trichosporum botanisch kenmerkten, en het genus Parendomyces ten bate van het oudere genus Trichosporum, dat bij hem de beteekenis van een „botanisch genus" verkrijgt, moest vervallen. OTA neemt hier blijkbaar aan, dat de overige trichosporieparasieten dezelfde botanische eigenschappen hebben, als Trichosporum beigeli. Dit is echter mijns inziens nog niet zeker. POLLACCI en NANNIZZI sluiten zich aan bij de indeeling van OTA. Het is evenwel nog de vraag, of het niet verkieslijker is, ten einde meerdere verwarring te voorkomen, voorloopig nog den ouden naam Trichosporum te blijven gebruiken voor de parasieten van de trichosporie. De overige schimmels, die dezelfde botanische kenmerken vertoonen, welke OTA bij Trichosporum beigeli waarnam, kan men dan onderbrengen bij het provisoire „botanische" genus Parendomyces, zooals OTA in 1924 voorstelde. Blijkt later, dat alle trichosporieparasieten dezelfde botanische kenmerken hebben, dan kan men al deze schimmels met meer recht vereenigen tot één botanisch genus.

Over den naam, die toekomt aan de parasiet van DE BEURMANN, GOUGEROT en VAUCHER, kan blijkbaar nog langen tijd worden gestreden. De naam „oïdiomycose" zal dus niet algemeen ingang kunnen vinden. Zoolang er geen algemeene overeenstemming bestaat over den naam van een schimmel, is het beter niet een dergelijken naam te bezigen om de ziekte, die door de schimmel wordt veroorzaakt, aan te duiden. Daar de auteurs beschrijven, dat in jonge kulturen cellen voorkomen met knopvormige uitspruitingen, en dat ook in het zieke weefsel bij proefdieren microscopisch de schimmel in den vorm van gistcellen werd aangetroffen, is het beter, deze aandoening, totdat er meer eenheid bestaat omtrent de groepeering en de naamgeving bij deze en aanverwante schimmels, onder te brengen onder de groep der blastomycosen, die, zooals besproken is, niet gebaseerd is op een botanische eenheid, doch waaraan ten grondslag ligt een eigenschap, die alle schimmels gemeen hebben, welke ziekten veroorzaken, die in deze groep thuis behooren, nl. de vermeerdering door middel van knopvormige uitspruitingen.

De auteurs beschrijven bij deze ziekte het histologische beeld niet. De genezing volgde snel na de aanwending van jodiumtherapie in- en uitwendig.

De ziekte, beschreven door BALZER, GOUGEROT en BURNIER als „parendomycose" vertoont veel punten van overeenkomst met de vorige aandoening. Ook hier ontstonden bij een patiënte van 26 jaar, die overigens goed gezond was, en waarbij geen teekenen van tuberculose of van syphilis werden gevonden, in den loop van twee jaren telkens nieuwe infiltraten en gummata, die gingen verweeken en ulcereeren. In den steriel opgezogen etter werden met verschillende kleurmethoden geen schimmels gevonden. De etter werd op vijf buisjes met maltose-agar gebracht, en deze werden gedeeltelijk in de broedstoof, gedeeltelijk bij laboratoriumtemperatuur geplaatst. Op alle buisjes kwamen enkele witte kolonies op van een witte, gistachtige schimmel, in sommige buisjes gemengd met enkele kokken. Het serum van de patiënte werkte agglutineerend in een verdunning van 1 op 100 op deze schimmel, die gehomogeniseerd was door fijnwrijven en filtreeren.

Sporotrichum beurmanni werd door het serum niet geagglutineerd.

Ook deze schimmel vertoonde in de kulturen duidelijk gistachtige vormen. In de jonge kulturen kwamen deze zelfs uitsluitend voor in den vorm van ronde of ovale, spruitende cellen. In de oudere kulturen kwamen myceliumdraden met septa voor. Meerdere malen werden binnen in de draden één of meer endosporen aangetroffen, maar nooit werden snoeren van conidiën gezien. Verder werden groote, ronde gesteelde chlamydosporen waargenomen met dikken geelachtigen wand, gezeteld op een dikwijls reeds niet meer kleurbare, verwelkte myceliumdraad. Het macroscopische beeld op pepton- of maltose-agar bestond gedurende de eerste dagen uit witte, glinsterende, slijmige, ronde, verheven kulturen zonder randstralen. Na veertien dagen plooiden de kulturen zich sterk en groeiden ze meer in de hoogte. Ze groeiden tot een grootte van 2 centimeter in doorsnee en 10 tot 12 millimeter hoogte. Ze waren zeer onregelmatig van oppervlakte, met diepe groeven en gaten, geelwit van kleur, en omgeven door randstralen. Op vloeibare voedingsbodems vormde zich een oppervlaktevlies. Gelatine werd niet, of zeer weinig, alleen aan de oppervlakte, vervloeid.

De schimmel was pathogeen voor konijnen en cavia's. Na twee tot veertien dagen stierven konijnen, die intraveneus, of cavia's, die intraperitoneaal waren geïnjiceerd, onder verschijnselen van septicaemie.

BALZER, GOUGEROT en BURNIER noemen de schimmel Parendomyces balzeri. Het genus Parendomyces komt in de indeeling van CASTELLANI niet voor. CASTELLANI noemt de schimmel Saccharomyces balzeri, welke benaming me minder juist lijkt, daar het genus Saccharomyces MEYEN volgens CASTELLANI asci vormende schimmels bevat, die slechts in sommige gevallen rudimentair mycelium vormen, en die alcoholische gisting veroorzaken, terwijl zoowel BALZER, GOUGEROT en BURNIER, als ook OTA bij Parendomyces balzeri myceliumdraden waarnamen, en omtrent het gistvermogen niets bekend is. Ook de vorming van asci werd bij Parendomyces balzeri niet waargenomen. De door de auteurs waargenomen spo-

renvorming in de draden, die ze endosporenvorming noemen, is, als ze moet worden opgevat als een ander proces dan de arthrosporenvorming, in ieder geval meer gelijkend op deze laatste wijze van vermeerdering, dan op de vorming van asci met ascosporen, zooals deze bij de vertegenwoordigsters van het genus Saccharomyces wordt gezien. BRUMPT kent evenmin als CASTELLANI het genus Parendomyces en brengt de parasiet onder den naam Monilia balzeri bij het genus Monilia GMELIN onder. Dit genus definieert hij met VUILLEMIN als volgt: „Kruipend, van septa voorzien mycelium, spoedig uiteenvallend. Conidiophoren gewoonlijk recht, dun, enkelvoudig of dichotomisch vertakt, verspreid of soms dichte trossen vormend, aan hun top een keten van dikke, eivormige, ongelijke, zelden ronde, conidiën dragend, die dikwijls van een scheidingsorgaan zijn voorzien. Ze geven roomwitte kulturen op vaste voedingsbodems." Ook de indeeling van de schimmel bij dit genus lijkt me minder gelukkig, daar bij de schimmel van BALZER, GOUGEROT en BURNIER door deze auteurs nimmer conidiënketens werden gezien. Als uit de myceliumdraden ontstane sporen worden alleen endosporen en arthrosporen genoemd. Het komt me voor, dat de interne sporen, zooals ze ook bij het genus Endomyces voorkomen, veel overeenkomst met de arthrosporen vertoonen. CASTELLANI noemt ze ook zonder meer arthrosporen. Het is derhalve zeer waarschijnlijk, dat dezelfde sporen door verschil in waardeering door den een endosporen, door den ander arthrosporen worden genoemd. OTA, die de schimmel bestudeerde, vertelt, dat ze naast blastosporen arthrosporen vormt. Juist deze eigenschap was in 1924 voor hem de reden, de schimmel onder te brengen in een nieuw genus, dat een overgang vormde tusschen de Arthrosporaceae en de Blastosporaceae, voor welk genus hij den naam Parendomyces van GOUGEROT overnam. Op de oorspronkelijke definitie van GOUGEROT, welke door OTA onbevredigend werd geacht, en die ook geen ingang heeft gevonden, zal ik niet verder ingaan, daar dit mij te ver zou voeren. Hij deelde dit genus in onder de Arthrosporaceae (Arthrosporineae bij CASTELLANI). Het is duidelijk, dat het genus Parendomyces volgens de definitie van OTA ten

nauwste verwant is aan het genus Mycoderma volgens de beschrijving van VUILLEMIN waarbij ook OTA zich aansluit. Het eenige verschil zou zijn, dat bij Parendomyces de blastosporenvorming een veel grootere rol speelt, terwijl deze bij verschillende Mycoderma-soorten, hoewel aanwezig, sterk op den achtergrond staat bij de arthrosporenvorming. Ik betwijfel of de eigenschap van Mycoderma-soorten, om op vloeibare voedingsbodems een oppervlaktevlies te vormen (VUILLEMIN) een voldoende reden is en mag zijn om een scheidingslijn te trekken voor dit geslacht, speciaal tegenover Parendomyces, waarvan OTA niet aangaf, hoe het zich in dit opzicht gedraagt. Wanneer men het genus Parendomyces niet als een afzonderlijk geslacht wil erkennen, pleit er mijns inziens dan ook het meeste voor om de schimmels, welke volgens OTA hiertoe behooren, onder te brengen bij het genus Mycoderma, liever dan bij het genus Monilia, zooals BRUMPT doet, en waartegen ik mijn bezwaren reeds vermeldde.

OTA zag in druppelkulturen van Parendomyces balzeri, dat de cellen op de wijze van gistcellen door uitspruiting zich vermeerderden, en zoo onregelmatig vertakte ketens konden vormen, bestaande uit ovale of langwerpige cellen. Ook zag hij uit een spore draadvormige uitloopers komen, die zich dichotomisch of trichotomisch verdeelden. Na drie dagen ontstonden in het midden of aan de uiteinden der draden lange ketens van arthrosporen, die dikwijls weer zijwaartsche uitspruiting vertoonden. Na tien dagen verdikten zich de membranen van de arthrosporen, en tegelijkertijd ontstonden er meerdere kleine vetgranula binnenin. Intercalaire chlamydosporen werden ook waargenomen.

In 1926 deelde OTA de schimmel als Trichosporum balzeri in bij het genus Trichosporum, dat reeds werd besproken.

Ook voor de door deze schimmel veroorzaakte aandoening is het, gezien de meeningsverschillen, die er omtrent den juisten naam voor de veroorzakende parasiet bestaan, beter, bij de naamgeving geen gebruik te maken van een der twijfelachtig juiste namen van de schimmel, doch zonder meer te spreken van een blastomycosevorm.

Een histologisch onderzoek van de aandoening werd niet verricht. De patiënt genas zeer snel na toepassing van jodiumtherapie.

Bij het geval, door dezelfde auteurs beschreven als „Dermatose végétante disséminée due au Mycoderma pulmoneum", betrof het een patiënt die reeds een zevental jaren recidiveerende huidaandoeningen had, verspreid over het geheele lichaam, welke begonnen met op acnepustels gelijkende efflorescenties, die later onder infiltratie van huid en onderhuidsch bindweefsel zich uitbreidden, en overgingen in ulcera of verruqueuze laesies met fistelopeningen, waaruit pus te voorschijn kwam. Centrale genezing onder litteekenvorming en uitbreiding in de randen werd herhaaldelijk gezien. Tuberculose werd door dierproeven uitgesloten. Voor syphilis waren evenmin aanwijzingen aanwezig. De reactie van v. WASSERMANN was negatief. Uit den etter en uit het weefsel werd steeds weer, zoowel in de broedstoof als bij laboratoriumtemperatuur dezelfde schimmel gekweekt. Ook zagen de auteurs in uitstrijkpraeparaten van den etter lichaampjes in den vorm van gistcellen, die ze dan ook voor schimmelelementen hielden. Het serum van den patiënt agglutineerde de gekweekte schimmel in een verdunning van 1 op 100.

De schimmel werd door VUILLEMIN herkend als Mycoderma pulmoneum (BENNETT, 1842), ook genoemd Oidium pulmoneum BENNETT, 1842, en Oospora pulmonea SACCARDO, 1856. De kulturen van deze schimmel, welke zoowel bij 37° als bij kamertemperatuur goed groeit, zijn op glucose-agar rond, weinig verheven, wit, glinsterend, met netvormige kammen, en omgeven door vlakke randstralen. Gelatine zonder suikertoevoeging wordt niet vervloeid. Wel treedt vervloeiing op bij toevoeging van glucose. Op vloeibare voedingsbodems wordt een oppervlaktevlies gevormd. Microscopisch worden draden waargenomen, 30 tot 50 μ lang en 4 tot 10 μ breed, welke spoedig uiteenvallen in vierhoekige arthrosporen, die soms in ketenvorm blijven liggen, maar gewoonlijk loslaten, waarna ze zich af gaan ronden tot sporen van 6 tot 12 μ lengte bij 4 tot 5 μ breedte.

De schimmel is pathogeen voor konijnen, waarbij ze na intra-

veneuse injectie een doodelijke septicaemie doet ontstaan, voor cavia's na intraperitoneale injectie, en verder voor ratten, zooals BALZER, GOUGEROT en BURNIER konden aantoonen.

De laesies bij den patiënt vertoonden histologisch een beeld, dat sterk aan dat bij sporotrichose, zooals dit later zal worden besproken, deed denken, met slechts weinig tuberculoide structuur en enkele reuscellen. Intraepidermale microabscessen en hypertrophie van de epidermis werden waargenomen speciaal bij de verruqueuze gedeelten. Ook in de cutis werden microabscessen gezien. Parasieten konden in de histologische praeparaten niet met zekerheid worden aangetoond.

De patiënt genas niet door jodium- en arsenicumtherapie. De laesies werden daarom met den scherpen lepel verwijderd, waarna de genezing intrad.

In 1920 demonstreerde GOUGEROT in de vergadering van de Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie een tweeden patiënt, lijdende aan dezelfde aandoening, waarbij eveneens geen genezing optrad na jodiumtherapie.

Een, wat het klinische beeld betreft, op zich zelf staand geval is het onlangs door ZOON gepubliceerde, het eenige geval van blastomycose, dat, naar ik meen, in Nederland is waargenomen.

Het betrof hier een man van 69 jaar, die verspreid op gelaat, romp en extremiteiten vochtige, of crustosquameuze erythemateuze plekken kreeg. De aandoening begon met een plek in het gelaat, en verliep chronisch. Klierzwellingen van eenige beteekenis waren niet aanwezig. In de longen werd een enkele rhonchus gehoord. Het hart was iets naar links vergroot en er bestond een lichte systolische souffle aan de punt. Overigens maakte de patiënt geen zieken indruk.

In het histologische beeld werd een lichte zwelling van de epidermiscellen gezien, benevens parakeratosis. In de cutis was een granulatieweefsel zichtbaar, dat reuscellen bevatte en een groot aantal bolronde en rechthoekige lichaampjes, op enkele plaatsen duidelijk in rijen gerangschikt. Deze lichaampjes kleurden zich volgens WEIGERT donker met een helderen lichtrooden hof, en werden voor blastomyceten gehouden. Uit het met de

noodige voorzorgen voor steriliteit uit de aandoening geëxcideerde weefsel werden in 20 buizen met voedingsbodem volgens SABOURAUD reinkulturen gekweekt van een gistachtig microörganisme. Het serum van den patiënt agglutineerde deze parasiet in een verdunning van 1 : 1000, terwijl contrôlesera een agglutinatietiter van 1 : 50 vertoonden. De complementbindingsreactie had geen resultaten door de sterke anti-complementaire werking van het bereide antigeen. Na intracutane injectie van twee maal gedurende een uur op 100° C. verhit kultuurmateriaal ontwikkelde zich na twee maal 24 uur op de injectieplaats een infiltraat ter grootte van een kwartje. Een contrôle-enting met physiologische zoutsolutie gaf geen reactie. Ratten en muizen, ingespoten met weefselbrei van den patiënt, vertoonden bij sectie geen afwijkingen.

Door welwillendheid van den auteur was ik in de gelegenheid, het gekweekte microörganisme nader te bestudeeren. Daarbij bleek, dat de kulturen op maltose- en glucose-agar zich ontwikkelden als een roomkleurige, platte ronde knoop. De groeisnelheid was gelijk aan die van de M o n i l i a-stammen, die ik kweekte uit de laesies bij spruw van kinderen, en uit de schilfers bij erosio interdigitalis blastomycetia, welke M o n i l i a-stammen, afgaande op de resultaten van gistproeven, volgens het stelsel van CASTELLANI tot de P i n o y i-groep behooren. Ook wat den vorm betreft geleek de schimmel op deze M o n i l i a-stammen, doch de oppervlakte vertoonden geen radiaire strepen, zooals die bij de M o n i l i a-stammen herhaaldelijk werden aangetroffen, en de oppervlakte was vrij dof, en niet sterk glanzend, zooals bij de M o n i l i a's. Terwijl de gekweekte M o n i l i a's steeds in de diepte van de voedingsbodems opgroeiden onder vorming van myceliumdraden, bleef hier myceliumvorming en dieptegroei uit. Ook in vloeibare voedingsbodems kon geen vorming van myceliumdraden worden waargenomen. Evenmin werd mycelium gevormd in kulturen op wortel, welke OTA aanraadt voor het verkrijgen van mycelium, en op welken voedingsbodem ik met M o n i l i a-soorten gemakkelijk myceliumvorming kon verkrijgen. Conidiophoren met snoeren van conidia werden dus evenmin gezien. Bovendien werd geen enkele suiker vergist, nóch in

gistbuisjes volgens H. E. DURHAM, nóch volgens de micromethode van LINDNER. Gelatine werd door de schimmel niet vervloeid, LÖFFLER-serum evenmin. Melk werd niet tot stolling gebracht. Microscopisch bleek de schimmel te bestaan uit ronde cellen, waarvan vele in spruitingstoestand. De grootte der cellen was uiteenloopend. Langwerpige vormen werden niet waargenomen. Hier en daar waren grootere cellen zichtbaar met dubbele omtrekken, zoogenaamde „Dauerzellen" van LINDNER. Asci en ascosporen konden ook in oude kulturen en in gipsblokkulturen niet worden waargenomen. Ik meen dan ook, dat deze schimmel verwant is aan of identiek met andere parasieten van gevallen van „Europeesche" blastomycose, en dat ze tot het genus Cryptococcus moet worden gerekend. Daarom bevreemdt het me, dat de parasiet door Prof. Dr. J. WESTERDIJK als Monilia fioccoi POLLACCI en NANNIZZI werd gedetermineerd, en dat POLLACCI deze meening bevestigde.

Besproken werd reeds de definitie van het genus Monilia, welke CASTELLANI ter onderscheiding van het genus Oidium aangeeft. Hij geeft bovendien nog, naast de origineele definitie van PERSOON: „Stipitata, aut effusa byssoidea. Fila moniliformia s. articulata", een „botanische": „Sporophoren enkelvoudig of bijna enkelvoudig, door afsnoering aan hun uiteinde een keten van groote citroenvormige conidia voortbrengende, vaak voorzien van een scheidingsorgaan" en een „gewoonlijke" definitie: „Oosporaceae met in situ spruitvormen en myceliumdraden, welke laatste vaak lang en vertakt zijn; in kulturen meest spruitvormen, maar soms draden, waarin thallosporen van het type der blastosporen worden gevormd. Glucose en vaak andere koolhydraten worden vergist onder gasvorming". De verschillende definities voor het genus Monilia kunnen aanleiding geven tot veel verwarring. Verschillende schimmels worden dan ook met den naam Monilia betiteld, welke volgens POLLACCI en NANNIZZI dezen naam ten onrechte dragen. Volgens deze auteurs is het genus Monilia, volgens de definitie van GMELIN en die van PERSOON, welke herzien is door SACCARDO en overgenomen door ENGLER en LINDAU, gekenmerkt door de volgende eigenschappen:

„Steriele, kruipende, van septa voorziene hyphae; sporophoren [1]) opgericht of liggend, verspreid of dichte stevige bosjes vormend, meer of minder sterk vertakt, met aan de uiteinden basifugale sporen [1]), welke in snoervorm gelegen zijn en gemakkelijk van elkaar los laten. De sporen zijn rond, ovaal, citroenvormig, elliptisch of bijna cylindrisch, hyaline of levendig gekleurd." De definitie welke VUILLEMIN van dit genus geeft, en die met de door POLLACCI en NANNIZZI vermelde in hoofdzaak overeenkomt, werd reeds vermeld bij de bespreking van de „parendomycose" van BALZER, GOUGEROT en BURNIER, naar aanleiding van de indeeling door BRUMPT, die de veroorzaakster van deze ziekte tot het genus Monilia rekent. POLLACCI en NANNIZZI verdeelen het genus Monilia in twee subgenera, namelijk het subgenus Eumonilia, dat gekenmerkt is door opgerichte sporophoren en pluizige kulturen, en het subgenus Candida BERKHOUT, 1923, waarbij de sporophoren liggend zijn, en de kulturen glad, vochtig, met dikwijls fermentatieve eigenschappen. De bij menschen en dieren voorkomende soorten behooren tot dit laatste subgenus. POLLACCI en NANNIZZI eischen, dat bij iedere schimmel, om haar tot het genus Monilia te mogen rekenen, steeds tot een snoer vereenigde sporen aanwezig zijn. De schimmel van ZOON voldoet mijns inziens niet aan de definitie welke POLLACCI en NANNIZZI aannemen voor het genus Monilia. Monilia fioccoi POLACCI en NANNIZZI beantwoordt echter wel aan de definitie voor het genus Monilia, daar deze schimmel volgens de beschrijving van de auteurs zoowel een vrij goed ontwikkeld mycelium vertoont, als sporophoren met ketens en sporen. Bovendien komen ook in myceliumvrije kulturen van Monilia fioccoi meerdere ovale of langwerpige cellen voor, zooals ik zelf de gelegenheid had te observeeren in een origineel praeparaat uit het laboratorium van POLLACCI en NANNIZZI, terwijl in de kulturen van de schimmel van ZOON uitsluitend ronde vormen te vinden

---

[1]) *Polacci* en *Nannizzi* gebruiken hier de woorden „conidiophora" en „conidia". Daar hier sprake is van ketens van basifugale sporen, bedoelen de auteurs hier niet mee de soort van sporen, die onder den naam „conidiën" in de noot op blz. 32 werd besproken. Het leek me dan ook beter, de woorden „conidiophora" en „conidia" hier te vertalen met „sporophoren" en „sporen".

waren. Ik kan dan ook niet zonder mee de identiteit van de schimmel van ZOON met Monilia fioccoi aannemen.

L. *De sporotrichosen.*

Zooals reeds werd opgemerkt, zou er reden zijn, om ook de sporotrichosen te rekenen tot de blastomycosen, daar de verwekker zoowel in de kulturen (althans bij Sporotrichum beurmanni), als in de weefsels kan voorkomen in den vorm van gistcelachtige spruitvormen. Men moet echter niet vergeten, dat de benaming „blastomycose" slechts een provisorische verzamelnaam vormt, die verschillende ziekten omvat, waarvan de botanische parasieten niet voldoende kunnen worden gedefinieerd. Was dit een reden, om ziekten als de „oïdiomycose" van DE BEURMANN, GOUGEROT en VAUCHER en de „parendomycose" van BALZER, GOUGEROT en BURNIER tot de blastomycosen te rekenen, juist het feit, dat de sporotrichoseverwekkers door hun botanische eigenschappen tot een goed omlijnde groep worden vereenigd, maakt, dat men gerechtigd is, de sporotrichosen als een aparte ziektegroep naast de blastomycosen te plaatsen.

Het eerste geval van sporotrichose werd in 1898 in de Vereenigde Staten beschreven door SCHENCK, die uit een na een vingerverwonding ontstane lymphangitis aan een arm, gepaard gaande met de vorming van zwellingen, een schimmel kweekte, die door ERWIN F. SMITH als „Sporothrix" werd gedetermineerd. In 1900 kweekten, eveneens in de Vereenigde Staten, HEKTOEN en PERKINS dezelfde schimmel, die ze Sporotrichum schenckii noemden, uit den etter bij een dergelijke aandoening. In 1903 konden daarop DE BEURMANN en RAMOND een schimmel kweeken, die veel overeenkomst vertoonde met die van SCHENCK, eveneens bij een patiënt met lymphangitis en multipele subcutane abscessen. Deze schimmel werd door MATRUCHOT en RAMOND bestudeerd en in 1905 Sporotrichum beurmanni genoemd. Het derde geval werd in 1906 door DOR in Lyon geobserveerd. De schimmel week van die van SCHENCK en van DE BEURMANN en RAMOND af en werd door DE BEURMANN en GOUGEROT Sporotrichum dori genoemd.

Daarna zijn meerdere gevallen van sporotrichose waargenomen. DE BEURMANN en GOUGEROT bestudeerden deze ziekte in de jaren van 1906 tot 1912 zeer nauwkeurig, en vestigden de aandacht er op. Spoedig bleek, dat deze ziekte, die te voren naar alle waarschijnlijkheid voor tuberculose of voor syphilis was gehouden, niet tot de grootste zeldzaamheden behoorde. Wel schijnt ze, evenals andere mycosen, vooral aan bepaalde landstreken verbonden te zijn. Zoo worden verreweg de meeste gevallen gepubliceerd uit Frankrijk en uit Amerika, en hier is het volgens FOERSTER weer voornamelijk het stroomgebied van de Mississippi en de Missouri, waar de ziekte voorkomt. In ons land werd de ziekte tot nu toe zeer zelden waargenomen. Nadat KUYJEF er in 1912 de aandacht op had gevestigd, werden achtereenvolgens door WESSELINK, door VAN EYSSELSTEYN en door KEHRER gevallen beschreven, waarbij sporotrichose werd gediagnosticeerd of waarschijnlijk geacht. In Nederlandsch-Indië wordt de aandoening volgens TEN BRINK vaker gezien, en wel bij 4,3 % van alle poliklinisch behandelde inlanders met dermatosen in Weltevreden. Daarentegen meent WIEBERDINK, dat het bestaan van sporotrichose in Indië niet is bewezen, en dat, indien deze ziekte er voorkomt, dit tot zeldzame gevallen beperkt blijft.

Volgens de klinische verschijnselen hebben DE BEURMANN en GOUGEROT de sporotrichose in groepen ingedeeld, namelijk 1° de gummeuze gedissemineerde sporotrichosen, 2°. de gelocaliseerde sporotrichosen, 3° de extracutane sporotrichosen. Bij de eerste groep onderscheiden de auteurs weer gummeuze niet geülcereerde vormen, ulcereuze vormen, gemengde vormen, en vormen met multipele gedissemineerde groote abscessen. Bij de tweede groep kan men onderscheiden een sporotrichotisch primaireffect tengevolge van inoculatie met S p o r o t r i c h u m-schimmels. Secundair daaraan treedt op een sporotrichotische lymphangitis, vaak gepaard gaande met een rij van abscessen in het verloop der lymphvaten. Tenslotte ziet men lymphklierontstekingen ontstaan. De extracutane sporotrichosen kunnen alle organen aantasten. Ook sporotrichotische slymvliesaandoeningen worden waargenomen. De ulcera, die uit de gummata ontstaan kunnen verschillende vormen aannemen. Ze kunnen soms veel gelijken op

syphilitische of tuberculeuze ulcera, of ook den vorm van de laesies bij pyodermia vegetans of furunculosis aannemen. Bij de gedissemineerde vormen zijn gewoonlijk de lymphklieren niet ontstoken of gezwollen.

De sporotrichosen worden veroorzaakt door verschillende, nauw aan elkaar verwante schimmelsoorten, waarvan met meerdere of mindere zekerheid op het oogenblik een dertiental bekend zijn. CASTELLANI rekent ze alle tot één genus, namelijk het genus Sporotrichum LINK, 1809, emendavit SACCARDO, 1882. Dit genus wordt door CASTELLANI ondergebracht bij de Fungi imperfecti FUCKEL, 1869; onderklasse der Hyphales VUILLEMIN, 1910; orde der Conidiosporales VUILLEMIN, 1910; onderorde der Sporotrichineae VUILLEMIN, 1910. De Conidiosporales zijn de Hyphales, waarbij het mycelium is samengesteld uit zeer talrijke hyphen, van meer dan 1 μ diameter, voorzien van septa en vertakkingen, met of zonder ware conidiophoren, en met voortplanting door middel van ware conidiën, die van het begin af goed gedifferentieerd zijn. De Sporotrichineae zijn de Conidiosporales met volkomen conidiën, terwijl ware conidiophoren afwezig zijn, zoodat de conidiën direct op het mycelium groeien. Ze kunnen in het verloop van een hyphe voorkomen, of in trosjes aan het einde van zijtakken. Het genus Sporotrichum heeft als eenig genus van deze onderorde dezelfde kenmerken als deze. Bij BRUMPT, die hierin VUILLEMIN en LANGERON navolgt, worden echter twee genera onderscheiden, namelijk het genus Rhinocladium SACCARDO en MARCHAL, 1885, waartoe de meeste sporotrichoseverwekkers, zooals Sporotrichum beurmanni, Sporotrichum asteroides, Sporotrichum gougeroti, Sporotrichum schenckii, en Sporotrichum jeanselmei behooren, die bij BRUMPT dan ook Rhinocladium beurmanni, enz. worden genoemd, en verder het genus Sporotrichum, waartoe hij alleen Sporotrichum carougeaui en Sporotrichum cracoviense rekent. Het genus Rhinocladium bevat die Sporotrichineae waarvan de conidiën in oude kulturen een roetzwarte kleur krijgen. Ze worden door

een tandvormig uitsteeksel gedragen, dat bij afvallen van de sporen op de myceliumdraad zichtbaar blijft. De schimmels van het genus Sporotrichum hebben conidiën, die nooit roetzwart van kleur worden. Macroscopisch vertoonen de kulturen van sporotrichoseverwekkers een zeer bont beeld, met talrijke polymorphieën. Vermeldenswaard is het voorkomen bij Sporotrichum beurmanni van gistachtige vormen, welke men verkrijgen kan volgens DE BEURMANN en GOUGEROT, door het kultuurbuisje zoo neer te leggen, dat het agaroppervlak ongeveer 1 à 2 millimeter bedekt is door het condensatiewater, en dan van deze kultuur uitgaande alle vier dagen over te enten op buisjes, die weer op dezelfde wijze worden behandeld. Deze gistachtige vormen kunnen ook anaeroob groeien, terwijl de overige vormen streng aeroob zijn. Verder zijn ze voor dieren meer pathogeen.

In den etter en in de weefsels zijn de parasieten niet of met groote moeite, en dan meestal in den vorm van „schimmen" te vinden. De kultuur uit den etter gelukt echter gewoonlijk gemakkelijk op suikerhoudende voedingsbodems bij kamertemperatuur. In de broedstoof bij 37° is de groei meestal veel minder goed. De schimmel is weinig pathogeen voor dieren. De witte rat is het dier, dat gewoonlijk voor de proeven wordt gebruikt. Bij intraperitoneale injectie van kultuurmateriaal ontstaat bij mannelijke witte ratten behalve een peritonitis een dubbelzijdige orchitis, of epididymitis, en het dier kan ziek worden aan een algemeene sporotrichose. In de aandoeningen van de experimenteele sporotrichose worden de parasieten gewoonlijk in grooten getale aangetroffen in den vorm van ronde of ovale GRAM-positieve lichaampjes.

De huid van sporotrichoselijders reageert in het algemeen duidelijk allergisch op cutane of intracutane aanwending van kultuurmateriaal of een extract hieruit. Zooals reeds eerder werd besproken, agglutineert het serum van sporotrichosepatiënten in sterke verdunning de sporen van Sporotrichum-schimmels, welke agglutinatie echter niet streng specifiek is, en ook bestaat ten opzichte van andere schimmelsoorten, hoewel in geringere mate. Ook complementbindingsreacties, waarbij als antigeen een in physiologische zoutsolutie geëmul-

geerde Sporotrichum-kultuur wordt gebruikt, verloopen positief, doch zijn niet specifiek, daar ze even sterk positief uitvallen bij andere mycosen.

Histologisch is de aandoening weinig karakteristiek. Volgens GOUGEROT kan men schematisch drie concentrische zones waarnemen. In de peripherie is de structuur syphiloïde door het beeld van subacute perivasculaire ontsteking, met aanwezigheid van lymphocyten, plasmacellen en fibroblasten. De middenste zone is tuberculoïde door het aanwezig zijn van epitheloiedcellenhaarden, welke gerangschikt zijn rondom reuscellen. De middenste zone is suppuratief met polynucleaire leucocyten en macrophagen.

De genezing volgt gewoonlijk binnen één tot twee maanden bij toediening van twee tot acht gram joodkali per dag. Waarop de therapeutische werking van de joodkali berust, is nog niet geheel duidelijk. DE BEURMANN en GOUGEROT toonden aan, dat de schimmels nog uitstekend groeiden op voedingsbodems, waaraan 15% joodkali was toegevoegd, en zelfs wanneer aan deze (glucose-pepton-water volgens SABOURAUD) jodium werd toegevoegd in een verdunning van 0,15 op 100 in den vorm van jood-joodkali-oplossing. Omdat het mogelijk werd geacht, dat de vorming van jodiumpeptonaten maakte, dat er in deze voedingsbodems geen vrij jodium meer aanwezig was, werden ook kulturen aangelegd in 4 % glucosewater, zonder peptontoevoeging. Hierbij werd een oplossing van jood-joodkali gevoegd. Ook in deze oplossingen groeiden de Sporotrichum-schimmels nog, wanneer er 50 tot 60 milligram vrij jodium voorkwam in 100 gram glucose-oplossing. De verdamping van het jodium werd tegengegaan door de buizen van boven af te sluiten met een kapje.

Uit de proeven besluiten DE BEURMANN en GOUGEROT, dat de joodkali en het jodium geen parasiticide werking hebben. Ze nemen aan, dat de werking van de joodkali berust op een stimulatie van de phagocytose, welke eigenschap van de joodkali door HENRI LABBÉ en LORTAT-JACOB was aangetoond. DE BEURMANN en GOUGEROT konden door dierproeven deze stimulatie van de phagocytose ook bij sporotrichose aantoonen. Ze merkten hierbij

op, dat in sommige gevallen de joodkalitoediening, in tegenstelling met wat men zou verwachten, den dood der dieren kon versnellen, en verklaren dit verschijnsel door de disseminatie van de schimmels tengevolge van de versterkte phagocytose, die na de joodkalitoediening plaats vindt.

BR. BLOCH gelooft daarentegen, dat de werking van de joodkali wel berust op de parasiticide werking van het er uit vrij komende jodium. Hij voegde aan 100 gram van een 4% glucose-oplossing vrij jodium toe, en wel in afnemende doseering van 1 tot 0,001 milligram, doch deelt niet mede, of dit jodium werd toegevoegd in den vorm van jood-joodkalioplossing of op andere wijze. Hij vond, dat de schimmels nog door een toevoeging van 0,01 milligram jodium op 100 gram glucose-water in haar groei werden belemmerd. BLOCH neemt aan, dat GOUGEROT tot andere resultaten kwam, doordat bij zijn proeven het jodium direct werd gebonden door de voedingsbodems. De bovenvermelde proeven van DE BEURMANN en GOUGEROT bewijzen echter, dat met deze mogelijkheid rekening is gehouden, waarna de pepton, evenals bij de proeven van BLOCH, uit de glucose-oplossing werd weggelaten. De mogelijkheid bestaat, dat BLOCH het jodium op een andere wijze dan in den vorm van jood-joodkalioplossing heeft toegevoegd, en daardoor andere resultaten kreeg, dan DE BEURMANN en GOUGEROT.

M. *De zeldzame mycosen.*

GRÜTZ verzamelde als aan de sporotrichosen verwante ziekten nog de volgende aandoeningen uit de literatuur.

In 1923 werd door MARIANI in Pavia een geval van gummeuze mycose beschreven bij een 13-jarig meisje, dat eerst een diffuse infiltratieve pleuromediastinitis kreeg met hooge koorts en waarbij in het verder verloop van de ziekte zich gummata vormden aan den thoraxwand en op het sternum, welke verweekten en naar buiten doorbraken. Uit gesloten abscessen werd meerdere malen een schimmel gekweekt, die door POLLACCI Trichosporium mantegazzae werd genoemd. POLLACCI bestudeerde de schimmel en deelt mede dat ze goed groeit

bij 15° tot 20°, eerst als grijswitte kolonie, die echter later zwart wordt. Microscopisch ziet men van septa voorziene hyphen, conidiophoren en roetzwarte conidiën. De aandoening wordt naar den naam van de schimmel trichosporiose genoemd.

BRAULT en MASSELOT namen in Algiers bij een inboorling een knobbelige dermatose waar, gelocaliseerd aan de nates, waarvan de efflorescenties er uit zagen als groote mollusca contagiosa. Als parasiet werd in reinkulturen een schimmel gekweekt, die op glucose-agar groeide in den vorm van matwitte, ronde, radiair gestreepte, in het centrum verdikte en gele kolonies. PINOY bestudeerde deze schimmel, die hij Enanthiothamnus brauldi noemde. Microscopisch bleek de schimmel een van septa en vertakkingen voorzien mycelium te bezitten, dat gemakkelijk uiteenviel. De langwerpige sporen waren nooit in ketens aanwezig, doch groeiden direct op het mycelium in den vorm van bladerkransen ter hoogte van de septa, steeds aan den bovenkant van een myceliumgedeelte. De aandoening wordt beschreven als enanthiothamnose.

Acremoniosen worden de aandoeningen genoemd, die veroorzaakt worden door schimmels van het genus Acremonium LINK, 1809, welke schimmels gekenmerkt zijn door weinig vertakte, liggende myceliumdraden, die zijwaarts enkelvoudige, een enkele keer een laterale vertakking bezittende sporophoren dragen, welke eindigen in één enkele, ongekleurde spore. Ook de acremoniosen, waarvan meerdere gevallen beschreven werden (het eerste door POTRON en NOISETTE in 1911 bij een man van 50 jaar, een wijnbouwer, bij wien de aandoening begon met een knobbel aan de slaap, ontstaan na de steek van een horzel), kunnen zich ongeveer dezelfde klinische beelden voordoen, als bij sporotrichosen. Joodkalitherapie werd bij deze aandoeningen meerdere malen met succes aangewend.

BLOCH en VISCHER beschreven in 1911 als kladiose een aandoening bij een 69-jarigen slager, welke zich in 1½ jaar tijds aan beide armen ontwikkelde na een uitslag aan de handen.

Ze bestond uit zich gedeeltelijk langs de lymphbanen uitbreidende tumoren, die gingen ulcereeren, waarna zich papillomateuze of verruqueuze huidveranderingen vormden. Het beeld deed sterk denken aan een sporotrichose, en de aandoening genas in enkele weken onder toepassing van jodiumtherapie. Uit de gesloten aandoeningen kon echter een schimmel worden gekweekt, die afweek van de Sporotrichum-soorten, doch veel geleek op een Penicillium. MATRUCHOT, die de schimmel nauwkeurig bestudeerde, gaf haar den naam Mastigocladium blochi, terwijl VUILLEMIN haar Scopulariopsis blochi noemt. De parasiet vormt op kunstmatige voedingsbodems ongekleurde myceliumdraden van 0,5 tot 1,5 μ dikte, voorzien van septa. Op het mycelium staan ongeveer rechthoekig conidiophoren, die eindigen in een lang snoer van conidiën, welke aan elkaar bevestigd blijven, en doen denken aan een zweep, waarvan de conidiophoor het handvat is. Het serum van den patiënt agglutineerde deze schimmel in een verdunning van 1 : 400.

JANNIN kon een andere Scopulariopsis-soort, namelijk Scopulariopsis koningi (OUDEMANS, 1902), ook beschreven als Scopulariopsis rufulus BAINIER, 1907, kweeken uit een absces aan den rechter pols bij een patiënte, terwijl dezelfde schimmel werd gekweekt uit een tumor aan de uier van een koe, die deze patiënte toebehoorde. Deze schimmel onderscheidt zich onder anderen van Scopulariopsis blochi door haar myceliumdraden, die 4 tot 5 μ dik zijn. Ook de conidiophoren en de conidiën zijn veel grooter van afmetingen, dan bij de schimmel van BLOCH. Joodkalitoediening deed de aandoening volkomen genezen. SARTORY kon deze zelfde schimmel kweeken uit een gummeuze huidaandoening aan de nates.

BOUCHER vond een Scopulariopsis-soort, die hij Scopulariopsis ivorensis noemde, in 1918 aan de Ivoorkust in een gesloten tumor aan de lip.

Als acladiose is een ziekte bekend, die veroorzaakt wordt door Acladium castellanii PINOY, 1916. Deze schimmel werd door CASTELLANI gevonden in Macedonië, op Ceylon, in

Indië en op Madagascar, terwijl ze verder werd vermeld uit China en uit de Maleische Staten. De aandoeningen bestaan uit ulcera, of soms knobbels of op furunkels gelijkende processen, die het geheele lichaam kunnen bedekken. Al deze aandoeningen, die spontaan niet genezen, verbeteren na toediening van joodkali. Ook Acladium castellanii wijkt belangrijk van de Sporotrichum-soorten af. In de kultuur vormt deze schimmel myceliumdraden van 2 μ dikte, met terminale chlamydosporen, en verder aleuriën [1]) van 4 bij 3 μ, gewoonlijk lateraal, doch soms terminaal aan de myceliumdraden bevestigd.

VIGNOLO LUTATI beschreef in 1913 een gummeuze mycose aan den arm van een 63-jarige vrouw, die zich met een doorn aan een der vingers verwond had. In de aandoening werd microscopisch en kultureel een schimmel gevonden, waarvan de sporen in een verdunning van 1 : 300 door het serum van de patiënte werden geagglutineerd. De patiënte genas na joodkalitoediening. De ziekte werd acauliose genoemd naar de parasiet, die door MATRUCHOT Acaulium vignolo-lutatii werd genoemd. Deze schimmel vertoont ongeveer dezelfde kenmerken als de Scopulariopsis-soorten. Volgens GRÜTZ is de schimmelgroep, die onder den naam Acaulium wordt vereenigd, slecht gedefinieerd, en omvat deze groep waarschijnlijk meerdere verschillende schimmelsoorten. De naam Acaulium komt dan ook bij BRUMPT en bij CASTELLANI niet voor.

Op sporotrichose gelijkende aandoeningen kunnen een enkele maal door Penicillium-soorten worden veroorzaakt, zooals REBAUDI en PODESTA in 1922 aantoonden, die uit knobbels en ulcera aan het been van een 14-jarig meisje in reinkultuur Penicillium glaucum LINK, 1807, = Penicillium crustaceum (LINNAEUS, 1763) konden kweeken. Hoewel deze schimmel overal saprophytisch voorkomt, meenen REBAUDI

---

[1]) Onder aleuriën verstaat men sporen, die van de conidiën zich onderscheiden, doordat ze vast verbonden blijven met de myceliumdraden, waaruit ze ontspringen. Ze worden eerst vrij, als de myceliumdraad ten gronde gaat.

en PODESTA uit positieve intradermoreacties en complementbinding te mogen besluiten, dat in dit geval de schimmel als parasiet mocht worden beschouwd. De genezing volgde binnen drie maanden door toediening van joodkali. Het genus Penicillium LINK is vooral gekenmerkt doordat de vruchtdragende hyphe zich in meerdere of mindere mate vertakt. De vertakkingen eindigen in een of meer conidiophoren, ieder met een snoer van conidiën, zoodat het geheel gelijkt op een penseel.

HODARA en BEHDJET beschreven in 1925 een gummeuze mycose aan de wang, waaruit ze Aspergillus fumigatus FRESENIUS, 1775, konden kweeken.

Het genus Aspergillus MICHELI, 1725, is gekenmerkt doordat de vruchtdragende hyphen niet vertakt zijn, doch eindigen in een eivormig of rond lichaam, dat meerdere conidiophoren draagt, welke alle eindigen in een snoer van conidiën. De patient van HODARA en BEHDJET reageerde veel trager op joodkali, dan sporotrichoselijders gewoonlijk doen.

Ook FONTOYNONT en CAROUGEAU konden in 1909 een Aspergillus-soort kweeken op Madagascar uit gesloten abscessen aan den hals van een Europeaan, die reeds drie jaren aan deze aandoening lijdende was. De patiënt genas na joodkalitoediening. GUÉGUEN bestudeerde deze schimmel, beschouwde haar als een nieuwe soort en noemde haar Aspergillus fontoynonti.

Van de hemisporose, die ook klinisch zeer veel gelijkt op de sporotrichose, zijn volgens GRÜTZ tot nog toe ongeveer tien gevallen beschreven. Het eerste geval werd in 1909 vermeld door GOUGEROT en CARAVAN. Hier openbaarde de aandoening zich als een osteoperiostitis van de tibia. Uit het bij een operatie verwijderde materiaal werd in buisjes op verschillende voedingsbodems dezelfde schimmel in reinkultuur gekweekt, namelijk Hemispora stellata VUILLEMIN, 1906. Het genus Hemispora VUILLEMIN, 1906, is vooral gekenmerkt, doordat iedere conidiophoor eindigt in een blaasje (protoconidium), voorafgegaan door een insnoering van de draad. Op de plek van de

insnoering is de wand verdikt. Het blaasje verandert zich daarna in zijn geheel of gedeeltelijk in een rij van segmenten, die van elkaar los kunnen laten (deuteroconidia). Acht van de tien beschreven gevallen van hemisporose waren gelocaliseerd aan de huid. Ook bij de hemisporose is de joodkali het aangewezen geneesmiddel.

Door ROGER, SARTORY en MÉNARD werd in 1912 een mycose beschreven, die ze in 1914 chalarose noemden naar de parasiet, die ze als Chalara pyogenes beschreven. De aandoening bestond uit harde, indolente, verschuifbare tumoren aan de onderste extremiteiten van een 25-jarige vrouw, die eerst geleden had aan een tonsillitis en gewrichtspijnen. De tumoren werden langzamerhand grooter en pijnlijker, verweekten, en braken door. Later kwamen nog op andere plaatsen dergelijke aandoeningen. De patiënte genas na toediening van joodkali binnen een maand tijds.

Dezelfde auteurs namen een tweede geval van dezelfde aandoening waar bij een jongen man, die twee gummeuze tumoren aan een benedenbeen vertoonde, welke eveneens onder joodkalitherapie in zeventien dagen genazen.

De gekweekte schimmel groeide niet op glucose-agar, doch wel op gewone bouillon-agar bij 28°—30°, en niet bij 38°. De kolonies waren eerst rose, vochtig-glinsterend. Later werden ze chocoladebruin. Het genus Chalara wordt door Brumpt vermeld onder de Hyphomycetes waarvan de indeeling niet met zekerheid kan geschieden. Het is gekenmerkt door het afwezig of slecht ontwikkeld zijn van mycelium, en het aanwezig zijn van fleschvormige conidiophoren, aan het ondereinde uitgezet, en in ketens gelegen cylindrische conidiën.

De door ROGER, SARTORY en MÉNARD gekweekte schimmel wijkt echter van dit beeld eenigszins af. Ze vormt 1,5 tot 2 μ breede myceliumdraden, welke op onregelmatige wijze van septa zijn voorzien. De myceliumdraden vallen uiteen in cylindervormige gedeelten, die zich ook kunnen afronden tot eivormige, soms tot een snoer gerangschikte elementen. De cylindervormige

deelen zijn los van elkaar, of ze blijven door draden met elkaar verbonden. Ook worden spoelvormige afsnoeringen opgemerkt.

Dat ook de schimmels van de genera, waartoe de veroorzaaksters van het klinische beeld van de actinomycose behooren, een gedissemineerde gummeuze mycose kunnen veroorzaken, bewijst de mededeeling van RAVAUT en PINOY, die in 1909 bij een 45-jarigen man een dergelijke aandoening observeerden, die gelocaliseerd was in de huid, de spieren, de beenderen, het periost en de gewrichten. De ziekte begon met harde subcutane knobbels. Later ontstond verweeking en fistelvorming. Uit de laesie werd een schimmel gekweekt, die veel geleek op Cohnistreptothrix israeli (KRUSE, 1896) = Discomyces bovis BRUMPT, 1906, doch die zich hiervan onderscheidde door de fijnheid van haar draden en haar bacillaire vormen. De auteurs noemen haar Discomyces thibiergi, en de aandoening werd door hen betiteld met discomycose. De histologische structuur van het zieke weefsel geleek op die, welke bij actinomycose wordt waargenomen. In den etter werden ook de korreltjes gezien, die men bij actinomycose waarneemt. Joodkali bracht in dit geval slechts zeer langzaam na meerdere maanden genezing.

Op andere vormen van actinomycose wil ik, zooals ik reeds in het begin van de bespreking der verschillende mycosen opmerkte, niet ingaan, daar ze evenmin als de andere niet besproken mycosen eenige overeenkomst vertoonen met de BROCQ'sche „pseudo-bromurides".

De „parendomycose" van BALZER, GOUGEROT en BURNIER en de „gummeuze oïdiomycose" van DE BEURMANN, GOUGEROT en VAUCHER, welke GRÜTZ bovendien nog bespreekt bij deze zeldzame mycosen, werden door mij reeds onder de blastomycosen vermeld.

HOOFDSTUK IV.

Eigen observatie en onderzoek.

A. *Ziekteverloop.*

Alvorens de verschillende verrichte onderzoekingen te vermelden, wil ik thans eerst het verder verloop van de ziekte bij mijn patiënte in grove trekken weergeven. Op de bijzonderheden kom ik later terug.

Fig. 1. Toestand op 11—VII—'28. Typische begin-laesies.

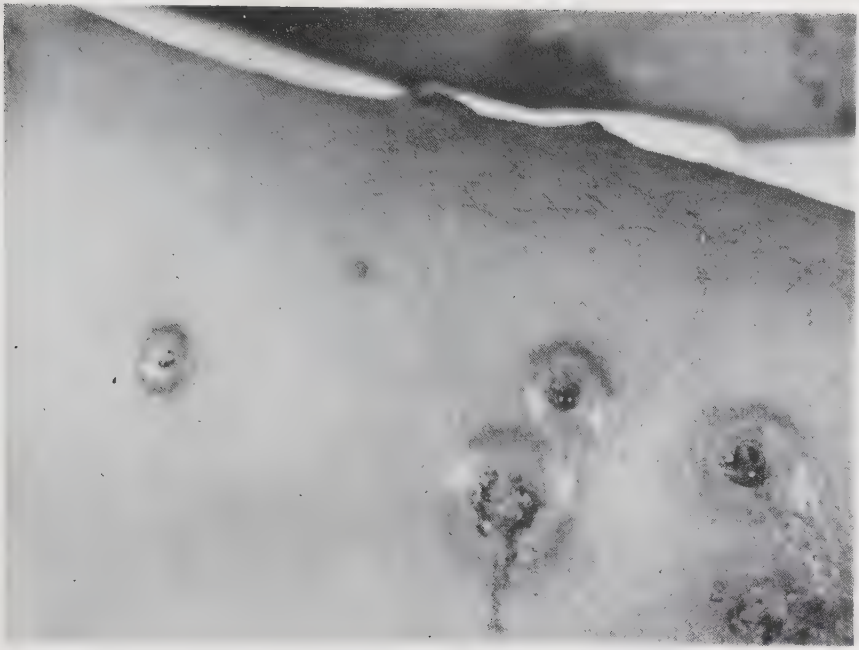

Fig. 2. Typische begin-laesies van verschillenden ouderdom.

11 Juli 1928. Opname in den beschreven toestand (Fig. 1 en 2). Eerste proefexcisie van een klein pustuleus elementje aan een der beenen, in het gezonde. Hechting met agrafes.

19 Juli. Oedeem van de beenen verdwenen. Evenals bij de excisie die *Brocq* beschrijft, hebben de hechtingen losgelaten. De wond ettert en breidt zich uit, en vertoont geheel hetzelfde beeld als de spontaan ontstane ulceraties. Temp. 37°9.

22 Juli. Begonnen met joodnatrium, ½ gram per dag, om te stijgen met ½ gram per dag. Temp. 37°9.

28 Juli. De oogarts, Dr. *Bos*, constateert, zooals hij reeds eerder vermoed had, dat er thans een duidelijke scleritis links van de cornea aan het linker oog aanwezig is. De ulcera op de huid breiden zich nog steeds uit. Ze conflueeren, en vormen verheven granulaties, waartusschen pus en necrotische proppen te voorschijn komen. De randen der ulceraties zijn vooral erg verheven. De patiënte krijgt dezen dag 4½ gram joodnatrium en bovendien tweemaal een paplepel *Lugol*'sche oplossing. Uitwendig wordt *Lugol*'sche oplossing aangewend. Temp. 38°7.

30 Juli. Oedeem aan de beenen is weer toegenomen. Uitbreiding van het proces met pustels op de armen, in het gelaat en op de nates. Aan het rechter oog een beginnende keratitis marginalis. Dezen dag wordt 6 gram joodnatrium gegeven. Temp. 38°8.

2 Augustus. Joodnatrium en *Lugol*-therapie gestaakt, nadat tot 7 gram per dag was gestegen. Begonnen met neosalvarsaninjecties. Uitwendig eau d'*Alibour* in plaats van *Lugol*'sche oplossing. Temp. 39°.

8 Augustus. De efflorescenties in het gezicht, zooals op de neuspunt, worden grooter en vormen ware tumoren, die in het midden gaan ulcereeren, en omgeven

Fig. 3. Toestand op 14—VIII—'28.

zijn door een erythemateuzen rand. Aan de beenen is minder zwelling. Hier zijn de ulcera vlakker geworden en samengevloeid tot granuleerende, etterende ulcera met polycyclische randen, welke iets verheven zijn. Beide oogen verergeren nog steeds. Temp. 38°.

15 Augustus. Laatste neosalvarsaninjectie van 90 milligram. Patiënte heeft hiermee totaal 495 milligram gehad. Ze krijgt weer 1 gram joodnatrium per dag. Temp. 38°7.

18 Augustus. De efflorescenties in het gelaat worden nog steeds grooter. De patiënte gaat er slechter uitzien. De neosalvarsaninjecties worden afgewisseld door injecties met tartarus emeticus. Hiervan dezen dag 25 mgr. intraveneus gegeven, wat goed wordt verdragen. De souffle aan de hartpunt is sterker geworden. De hartdemping lijkt iets naar links vergroot. Links achter boven de longen wordt een lichte demping en iets verzwakt ademen geconstateerd. De patiënte klaagt over eenige pijn in de linker zij. De buikorganen zijn niet palpabel. De oogen zijn nog zeer rood, met randstandige ulcera van beide corneae. De beenen zijn nog sterk oedemateus, en vertoonen nog etterende sterk granuleerende wonden. De aandoeningen in het gezicht zijn in het midden iets ingezonken en ulceratief, in den rand verheven, en voorzien van kleine openingen, waaruit etter te voorschijn komt. Temp. 38°5.

20 Augustus. De klachten over pijn in de zij zijn verdwenen. Intraveneuze injectie van 40 mgr. tartarus emeticus. De intraveneuze injecties worden gestaakt, daar ze steeds moeilijker gaan in het eenige voor injectie geschikte bloedvat, dat de patiënte bezit. Temp. 38°2.

22 Augustus. Tweede proefexcisie, van twee gedeelten uit een reeds 2 a 3 weken oude, groote aandoening op den linker bovenarm. Dezen dag krijgt de

Fig. 4. Toestand op 31—VIII—'28.

patiënte 2 gram joodnatrium. Verder wordt weer gestegen met ½ tot 1 gram per dag. Temp. 38°1.

23 Augustus. Prof. *Rochat* ziet de patiënte, en constateert het volgende: „Beide oogen sterke conjunctivale en ciliaire roodheid, zwelling van conjunctiva en sclera, zoodat op enkele plaatsen een duidelijke scleritis bestaat (knobbel). In cornea (ODS) randstandige ulcera en infiltraten. Lenzen beiderzijds troebel (spaken), doch fundi helder te zien, zonder duidelijke afwijkingen. Pupillen bijna rond en goed wijd."

27 Augustus. De nieuwe efflorescenties doen zich meer voor in den vorm van meerkamerige, met pus gevulde blaren. De typische beginvormen worden niet meer gezien. De aandoeningen bereiken in het algemeen niet meer die afmetingen en hebben niet meer die groeisnelheid als in het begin. Dezen dag wordt 6 gram joodnatrium gegeven. Temp. 38°9.

2 September. Voortaan 12 gram joodnatrium per dag. Temp. 39°1.

11 September. De nieuwe efflorescenties, die er bij komen, blijven veel kleiner, dan in 't begin (Fig. 5). Ze zijn soms sterk gelijkend op acnepustels, zoodat zich de vraag voordoet, of er soms ook een joodacne zich aan de huidverschijnselen heeft toegevoegd. Op beide wangen, aan de kin en op de ellebogen doet de aandoening denken aan een kerion. Er zijn meerdere openingen, waaruit bij zijdelingschen druk etter te voorschijn komt. Eerste subcutane injectie van een suspensie van gedoode, uit het bloed van de patiënte gekweekte, gistachtige microörganismen, bij wijze van een „vaccin". Temp. 38°4.

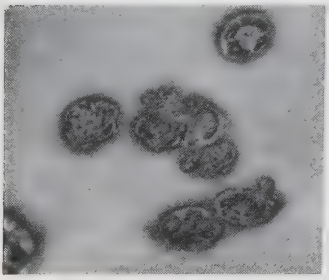

Fig. 5.
Efflorescenties op 15—IX—'28.

14 September. Er zijn geen plekken bij gekomen. Aan beide beenen is een sterk oedeem aanwezig. De urine bevat een spoor albumen.

15 September. Katheterurine bevat in het sediment hyaline en gekorrelde cylinders, en ook enkele op gistcellen gelijkende microörganismen, welke eveneens in het volgens *Gram* gekleurde praeparaat als zoodanig kenbaar zijn. Ze zijn *Gram*-positief. Temp. 38°.

16 September. Zoutloos dieet. Joodnatrium-toediening gestaakt. De injecties met het „blastomycetenvaccin" worden voortgezet.

18 September. De huid begint er beter uit te zien. De algemeene toestand wordt evenwel slechter. Temp. 37°9.

Bloedonderzoek levert het volgende op: Hb (*Sahli*) 46.

Aantal erythrocyten 2 950 000. Aantal leucocyten 10 200.

Van de laatste zijn procentsgewijs: Eosinophiele 4. Jeugdvormen 3. Staafkernige 28,5. Segmentkernige 49. Lymphocyten 13,5. Monocyten 2.

20 September. Er komen geen nieuwe huidaandoeningen bij. Hier en daar duidelijk genezing. Het oedeem aan de onderste extremiteiten, waarbij een oedeem van de sacraalstreek is gekomen, breidt zich uit. De urine bevat nog steeds albumen. De patiënte ziet er minder goed uit. Temp. 37°5.

21 September. De internist. Dr. *Van Buchem,* ziet de patiënte. Hij vindt: „Longen: rechts boven voor en achter gedempt met subbronchiaal ademen en eenige vochtige en piepende rhonchi; links achter beneden gedempt met verzwakt ademen en verzwakte stemfremitus. De hartdemping reikt rechts tot den rechter sternaalrand, links iets buiten de mediocla viculairlijn. De eerste toon is gespleten. De pols is irregulair. In de buik is niets bijzonders, behalve een sterk gevulde blaas". Door dit alles is evenwel het sterke oedeem niet te verklaren. Temp. 37°3. Therapie: 3 maal daags 10 druppels digaleen. Derde proefexcisie uit den rand van een granuleerende aandoening aan een der beenen.

25 September. Patiënte ziet er iets beter uit. De urine bevat nog een spoor albumen. Temp. 38°4.

Bloedonderzoek: Hb (*Sahli*) 57. Aantal erythrocyten 3 400 000. Aantal leucocyten 8 600, waarvan procentsgewijs: Eosinophiele 1. Jeugdvormen 2,5. Staafkernige 15. Segmentkernige 63,5. Lymphocyten 15. Monocyten 3.

28 September. Op meerdere plaatsen treedt genezing op, hier en daar onder vorming van huidbruggetjes. Aan beide hielen en aan de stuit nog vrij groote, pijnlijke ulcera, die echter waarschijnlijk het gevolg van decubitus zijn. Temp. 38°3.

Hierna volgt langzaam herstel.

5 October. Urine vrij van albumen. Temp. 37°8.

12 October. De urine is albumenvrij gebleven, bevat echter vrij veel korrelcylinders. Temp. 38°1.

16 October. De patiënte is zoover hersteld, dat ze naar het Radiologisch Instituut vervoerd kan worden voor röntgenologisch onderzoek van de longen. Dr. *Keyser* vindt rechts iets meer schaduw dan links. Van een longproces is overigens niets te zien.

20 October. Snelle verbetering. De huidaandoeningen zijn alle genezende. De algemeene toestand wordt veel beter. De temperatuur blijft meest beneden 37°.

2 November. Aan de beenen zijn atropische litteekens ontstaan met veel venectasieën, en veel korsten. De algemeene toestand blijft steeds beter worden. Normale temperaturen.

16 November. Nadat de vroeger bestaande ulcera corneae eerst genezen waren, thans opnieuw een ulcus corneae aan het linkeroog. Overigens is de toestand uitstekend.

30 November. Het oog is bijna genezen. Nog steeds verbetering.

7 December. Patiënte heeft even opgezeten.

20 December. Begonnen met loopoefeningen.

27 December. Keratitis en conjunctivitis aan het linker oog.

Dr. *Van Buchem* ziet patiënte en constateert links en rechts achter boven nog vochtige ronchi.

30 December. Lichte keratitis aan het linker oog.

3 Januari 1929. Dr. *Bos* ziet patiënte en constateert: „beginnend cataract; links vele kleine witte vlekjes in den rand van de cornea, met sterke ciliaire injectie. Geen scleritis. Licht ectropion tengevolge van litteekenretractie.

Met het oog op de steeds recidiveerende oogaandoeningen wordt nog gedurende een vijftal dagen joodkali gegeven, te beginnen met 1 Gram, in stijgende doseering tot 5 Gram per dag.

Fig. 6.
Litteekens na de genezing.

Hierna wordt de toestand steeds beter, zoodat de patiënte op *8 Februari 1929* kan worden ontslagen.

Op *24 Februari 1930* werd de patiënte voor contrôle nog eenige dagen opgenomen. De algemeene toestand bleek uitstekend te zijn. De internist, Dr. *Heeres,* kon in de longen geen afwijkingen meer vinden. Aan het hart werd de eerste toon gespleten gevonden, de tweede aortatoon klappend. Een systolische souffle was aan de punt nog aanwezig.

Dr. *Bos* vond een conjunctivitis aan beide oogen, litteekens in de cornea en in de sclera links, en een ectropion van het linker onderste ooglid tengevolge van litteekenretractie.

Dr. *Keyser* vond röntgenologisch in de longen evenmin afwijkingen. De schaduw rechts, die op de vorige foto te zien was, bleek verdwenen te zijn.

Alle huidaandoeningen waren genezen met groote, witte, scherp begrensde litteekens, die geen retractie en geen neiging tot keloied-vorming vertoonden. De oppervlakte van de litteekens vertoonde overal kleine intrekkingen, zoodat het beeld den indruk maakte van een door een vergrootglas bekeken sinaasappelhuid. (Fig. 6).

B. *Onderzoek van den etter.*

Om zekerheid te verkrijgen, dat onze patiënte inderdaad lijdende was aan een mycose, en om uit te maken, welke schimmel in

dat geval de infectie veroorzaakte, moest getracht worden, de parasiet te vinden, al waren de resultaten van BROCQ en zijn medewerkers niet zeer bevredigend.

Van den etter werden meerdere malen uitstrijkpraeparaten gemaakt. Deze werden gekleurd met borax-methyleenblauw, met polychroom methyleenblauw, volgens GRAM, en met de oplossing van GIEMSA. Bij al deze kleurmethoden werden geen microörganismen met zekerheid aangetoond. Wel werden deels GRAM-negatieve deels ook GRAM-positieve ronde bolletjes in de praeparaten aangetroffen, met ongeveer de halve afmetingen van een leucocyt, welke zich met methyleenblauw donkerder kleurden, dan de normale kernsubstanties, doch deze elementjes konden evengoed opgevat worden als producten van celdegeneratie. Ook in ongekleurde praeparaten in 10% kaliloog en in 6% azijnzuur werden ronde lichaampjes gezien, die sterkere lichtbrekende eigenschappen hadden, dan de overige bestanddeelen van den etter, doch meerdere zekerheid omtrent den aard van deze lichaampjes kon niet worden verkregen. (Fig. 7). Zooals reeds werd opgemerkt, konden in etter, verkregen uit de gesloten efflorescenties, geen staphylo- of streptokokken worden gevonden. De etter werd meerdere malen geënt op de voedingsbodems volgens SABOURAUD, welke algemeen gebruikelijk zijn voor het kweeken van schimmels, en verder op de voedingsbodems met glycerine, die PLAUT aangaf, en waarop de eerste kulturen dikwijls beter opkomen, dan op de voedingsbodems van SABOURAUD. De samenstelling van de voedingsbodems met maltose of met glucose volgens SABOURAUD is als volgt:

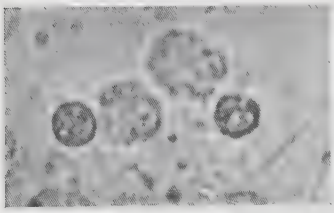

Fig. 7.
Ongekleurd praeparaat van den etter, waarin lichaampjes, die op het eerste gezicht aan blastomyceten doet denken.

„Maltose brute" of „glucose massée de CHANUT" [1]) 40 gr.
„Peptone granulée de CHASSAING" [1]) . . . . . 10 gr.

---

[1]) De maltose, glucose en pepton zijn te verkrijgen bij Maison *Cogit*, 36 Boulevard St. Michel, te Parijs.

Water	1000 gr.
Agar-agar	18 gr.

SABOURAUD wijst er op, dat men zich nauwkeurig moet houden aan deze samenstelling, daar bij kleine wijzigingen de kulturen vaak geheel andere kenteekenen gaan vertoonen, zoodat men niet meer in staat is, ze te vergelijken met andere kulturen, en voor het bepalen van de soort geen steun meer heeft aan het macroscopische beeld.

De voedingsbodem, welke PLAUT aangaf voor de beginkulturen is als volgt samengesteld:

Glucose	10 gr.
Pepton („Peptone granulée" of „KNOLL" volgens GRÜTZ)	10 gr.
Glycerine	5 gr.
NaCl	5 gr.
Water	980 gr.
Agar-agar	20 gr.

Wanneer tijdens de bereiding slechts weinig van het water kan verdampen, kan men soms betere resultaten verkrijgen, door bij de genoemde voedingsbodems het agar-agar-gehalte te verhoogen tot 2 %.

De voedingsbodems reageeren zuur, hetgeen voor de groei der schimmels bevorderlijk is. Deze zure reactie moet worden toegeschreven aan de pepton. Dr. HOOGHOUDT, die zoo vriendelijk was, de waterstofionenconcentratie van verschillende voedingsbodems te bepalen volgens de electrometrische methode, met roteerende antimoonelectrode, vond voor een 1 % oplossing van pepton „KNOLL" een $P_H = 4{,}80$, voor een 1 % oplossing van „peptone granulée" $P_H = 4{,}85$, en voor een 1 % oplossing van pepton „MERCK" een $P_H = 7{,}30$. De toevoeging van maltose of glucose deed de P_H niet noemenswaard veranderen. De overeenkomst van de P_H verklaart waarschijnlijk waarom pepton „KNOLL", zooals GRÜTZ aangeeft, goed in staat is, de „peptone granulée" te vervangen, terwijl men met pepton „MERCK", dat in dit opzicht geheel afwijkt van de peptone granulée, minder goede resultaten krijgt.

Bij mijn entproeven met etter van de patiënte bleven al deze voedingsbodems steriel.

Etter werd verder ingespoten bij verschillende proefdieren, en wel tijdens de eerste opnamedagen intraveneus bij een konijn, subcutaan bij een cavia, en intraperitoneaal bij een andere cavia. Deze dieren werden gedurende een half jaar geobserveerd, doch ze vertoonden geen verschijnselen.

Op 20 Augustus werd weer etter ingespoten bij een konijn, zoowel intraveneus als subcutaan. Ook dit konijn vertoonde geen verschijnselen. Op 23 Augustus werden drie witte muizen met etter van de patiënte ingespoten, en wel één subcutaan in de rechter lies, één boven de staart, en één intraperitoneaal. Ook deze muizen werden niet ziek. Op 7 September werd etter ingespoten bij witte ratten, en wel subcutaan en in een testis. Ook deze ratten reageerden niet met ziekteverschijnselen.

Op 1 September werd een inoculatie met eigen etter bij de patiente verricht. De plek reageerde hierop met wat roodheid en zwelling. De roodheid bleef eenige dagen bestaan. Er ontstond echter geen proces, dat maar eenigszins aan de bestaande aandoening herinnerde.

C. *Pathologisch-anatomisch onderzoek.*

Een proefexcisie werd verricht direct bij binnenkomst. Verwijderd werd een zeer jonge efflorescentie in haar geheel. De wond werd gehecht met agrafes. Deze aandoening, die klinisch het meest deed denken aan een acnepustel, zag er histologisch in een haematoxyline-eosine-praeparaat als volgt uit:

In de cutis is een absces aanwezig, dat vrijwel geheel bestaat uit polynucleaire leucocyten, waaronder de eosinophiele sterk vertegenwoordigd zijn. Bindweefselelementen zijn er geheel in ten gronde gegaan. In de peripherie zijn cellen gelegen met gezwollen, licht gekleurde kernen, doch deze vallen weinig op te midden van de leucocyten, die ze omringen. Overigens ontbreken alle verschijnselen van tuberculoiden bouw. Reuscellen worden niet waargenomen. Plasmacellen worden evenmin gezien. Temidden van het absces, ongeveer halverwege de cutis, ligt een epitheelgedeelte, dat losgerukt lijkt te zijn van het normale epitheel, en dat er op wijst, dat er een hyperplasie van het epitheel bestaat, welke, hoewel slechts op een enkele plek aan-

wezig, vrij groote afmetingen heeft bereikt. Overigens is het epitheel in het midden boven het absces afwezig en breidt dit laatste zich uit tot onder de behouden gebleven hoornlaag, welke het afvloeien van den etter verhindert. In de omgeving van het epitheeldefect is het behouden epitheel weinig veranderd. Het vertoont een geringe acanthose. Polynucleaire leucocyten liggen verspreid tusschen de cellen van het stratum spinosum.

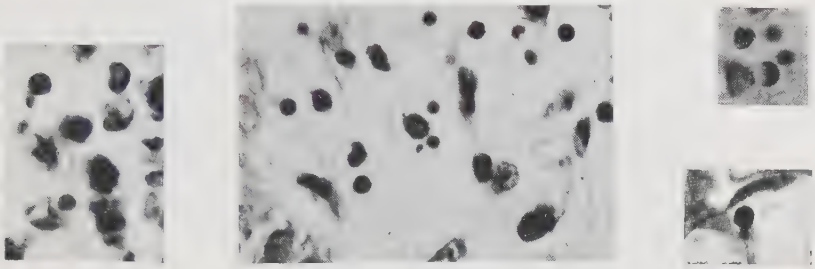

Fig. 8. Ronde bolletjes en halve-maan-vormige lichaampjes in het weefsel, die op het eerste gezicht aan blastomyceten doen denken.

In de omgeving van het absces zijn ook in het bindweefsel van de cutis verspreid polynucleaire leucocyten en lymphocyten zichtbaar. Rondom de vaten en de zweetklieren is een infiltraat aanwezig, dat vrijwel geheel uit lymphocyten bestaat. In den rand van het absces worden talrijke ronde, met haematoxyline meest zeer donker gekleurde, lichaampjes aangetroffen van verschillende grootte. Ze zijn van lymphocyten te onderscheiden, sommige door hun kleinere afmetingen, andere door het afwezig zijn van een protoplasmazoom. Sommige dier lichaampjes vertoonen den vorm van een halve maan of een sikkel, sommige ook zijn omgeven door een lichte zone, zonder dat er echter een duidelijke membraan of kapsel aanwezig is (Fig. 8). De verleiding is groot, om deze lichaampjes voor blastomyceten te houden, waartoe ik echter niet durf te besluiten. Als het blastomyceten waren, is het verwonderlijk, dat het herhaaldelijk mislukte, ze te kweeken, hoewel ze in het praeparaat zeer talrijk aanwezig waren. Bovendien bleek, dat in praeparaten, volgens dezelfde techniek gemaakt van kulturen van gistachtige microörganismen,

deze laatste cellen zich veel minder intensief kleurden met haematoxyline, dan de lichaampjes uit het histologisch praeparaat. Ik ben dan ook meer geneigd om deze op te vatten als pycnotische kernresten of andere producten van celdegeneratie. Het aanwezig zijn van een haar temidden van de doorbraak in het epitheel wijst er op, dat de aandoening waarschijnlijk haar begin heeft genomen in de omgeving van een follikel, evenals dit bij haematogene uitzaaiing van microörganismen in de huid herhaaldelijk wordt waargenomen, welk verschijnsel, althans grootendeels, mechanisch verklaard kan worden door het sterk ontwikkelde capillairnet, dat rondom den follikel gelegen is. Het aanwezig zijn van de haardoorsnede daar, waar het proces het sterkst is ontwikkeld, valt des te meer op, daar in het groote gedeelte gezonde huid, dat mee is weggenomen, microscopisch geen follikels, haren of smeerklieren meer worden waargenomen.

In een GRAM-praeparaat blijkt, dat de ronde, boven beschreven lichaampjes zoowel GRAM-positief als GRAM-negatief kunnen voorkomen, en soms ook GRAM-negatief met GRAM-positieve stippeling.

De coupes van het op 22 Augustus 1928 geëxcideerde weefsel vertoonden het volgende in de met haematoxyline-eosine gekleurde praeparaten (Fig. 9).

Het eerste, wat opvalt, is de sterke woekering van de epidermis, welke met grillig gevormde strengen tot diep in de cutis doordringt. Het stratum basale is overal intact, uitgezonderd op die plekken, waar het epitheel door abscesjes wordt begrensd. Ook het stratum granulosum is doorgaans aanwezig. Een lichte parakeratose wordt op een enkele plek waargenomen, namelijk daar, waar een absces door het epitheel heen naar buiten doorbreekt. Noemenswaarde hyperkeratose is evenmin te vinden. De cutis vertoont in de bovenste lagen een sterk oedeem, temidden waarvan talrijke polynucleaire leucocyten en erythrocyten aanwezig zijn. Er zijn veel minder eosinophiele polynucleairen aanwezig, dan in het praeparaat van het bij de eerste proefexcisie verwijderde weefsel. Verder ziet men vrij veel jonge vaatjes, verspreide epitheloide cellen, groepjes plasmacellen

en lymphocyten. Op vele plaatsen is alle structuur verloren gegaan en hebben de leucocyten, vermengd met meer of minder talrijke erythrocyten, kleinere of grootere abscessen in de cutis gevormd. Op enkele plaatsen maakt het den indruk, alsof ook in het gewoekerde epitheel kleine abscesjes zijn gelegen, doch uit de omgevende ring van basaalcellen, welke steeds aanwezig

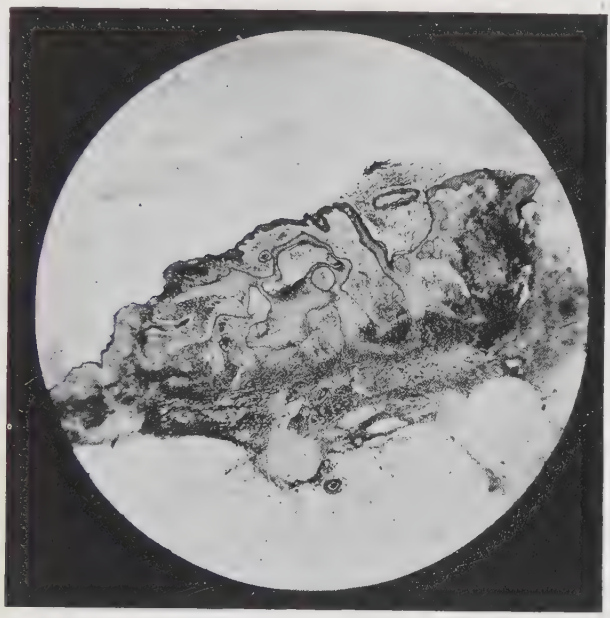

Fig. 9. Overzicht van het histologisch beeld van de aandoening, waarin vooral de sterke hyperplasie van de epidermis opvalt.

is, volgt, dat het hier slechts abscessen en infiltraten zijn in de cutis, welke ingestulpt is in een epidermisgedeelte. Ook komt het voor, dat een holte bekleed is met hoornlamellen en cellen van het stratum granulosum. Hier doet zich derhalve het omgekeerde voor, en hebben we te doen met grillige inbochtingen van de epidermis, die waarschijnlijk elders met de buitenwereld communiceeren. Meer naar de diepte toe zijn weer collageenbundels zichtbaar, echter ook door infiltraten gescheiden. Hier vallen groote groepen van plasmacellen op, die, evenals de lymphocyten, voornamelijk rondom de zweetklieren zijn gerang-

schikt. Op sommige plaatsen zijn groote hoeveelheden epitheloide cellen aanwezig, die echter niet zoodanig zijn gegroepeerd, dat van een tuberculoide bouw kan worden gesproken. Reuscellen worden nergens aangetroffen. De subcutis vertoont vrijwel geen veranderingen. Op sommige plaatsen temidden der polynucleairen worden weer donker gekleurde ronde lichaampjes gezien, zooals die ook bij het praeparaat van de eerste proef-excisie werden beschreven. Deze doen soms denken aan de mogelijkheid, dat we met blastomyceten te doen hebben, doch ook hier is het meest waarschijnlijk, dat het degeneratieproducten zijn.

Er werden ook praeparaten gekleurd met de GRAM-methode, volgens GRAM-WEIGERT, volgens de methode van RUSSEL met carbolfuchsine en joodgroen, en volgens BUSSE met haemaluin en verdunde carbolfuchsine. Eventueel aanwezige blastomyceten zouden zich volgens de eerste twee methoden blauw, volgens de beide laatste rood moeten kleuren. Ook met deze methoden konden geen blastomyceten worden aangetoond, hoewel eenige twijfel nu en dan bestond. Bij de bespreking van de „Europeesche blastomycosen" werd er reeds op gewezen, dat met verschillende kleurmethoden kans bestaat op vergissingen in dezen, daar ook meerdere weefselcellen en celproducten dezelfde kleureigenschappen bezitten, welke voor blastomyceten worden aangegeven.

Het praeparaat van de derde proefexcisie, welke op 21 September werd verricht, werd met haematoxyline-eosine gekleurd en vertoont eveneens een sterke hypertrophie van de epidermis met grillige strengen, uitbochtingen en inhammen. Hier is meer hyperkeratose zichtbaar. De cutis is nog sterker oedemateus op verschillende plekken, en vertoont vooral veel jonge mesenchymcellen, waartusschen verspreid plasmacellen, en enkele lymphocyten en polynucleairen. De polynucleaire leucocyten zijn geheel op den achtergrond gedrongen, terwijl de plasmacellen en vooral de lymphocyteninfiltraten in dichtheid zijn toegenomen. Grootere opeenhoopingen van polynucleairen worden uitsluitend nog waargenomen in enkele met de buitenwereld communiceerende uitbochtingen van het epitheel. Het onderhuidsche

vetweefsel vertoont hier ook ontstekingsverschijnselen met granulatieprocessen. Reuscellen worden ook in dit praeparaat niet aangetroffen.

D. *Bloedkulturen.*

Op 13 Juli werden bloedkulturen aangelegd op voedingsbodems van SABOURAUD en PLAUT. De venapunctie gelukte zonder moeite en verder werden alle voorzorgen voor steriliteit genomen. De voedingsbodems werden daarna bij laboratoriumtemperatuur geplaatst. Na verloop van een week was op een der voedingsbodems een kolonie opgekomen. De overige voedingsbodems bleven steriel. De ontstane kolonie was rond, glazig, vrijwel kleurloos, slijmig, draden trekkend, en bevatte bij microscopisch onderzoek ovale tot langwerpige en enkele ronde microörganismen, hier en daar rudimentaire myceliumdraden vormend, en door een slijmige substantie omgeven. Vermeerdering door knopvorming was duidelijk aanwezig. Bij de GRAM-kleuring bleken sommige cellen GRAM-positief, andere GRAM-negatief te zijn, terwijl weer andere cellen GRAM-negatief waren met een GRAM-positieve korreling. De grootte der cellen was, ongefixeerd en ongekleurd, gemiddeld 4 tot 5 μ dikte bij 10 tot 15 μ lengte. Dubbele omtrekken waren niet duidelijk aanwezig (Fig. 10).

Fig. 10. Volgens GRAM gekleurd uitstrijkpraeparaat van een jonge, uit het bloed gekweekte, gistachtige schimmel, met spruitvormen.

E. *Allergieproeven met de uit het bloed gekweekte schimmel.*

Een emulsie werd gemaakt van kultuurmateriaal in physiologische zoutsolutie. Deze emulsie werd gedurende twee achtereenvolgende dagen telkens twee uren verhit op 70° C. Daarna werd ½ % acidum phenolicum toegevoegd. Met deze emulsie werd een achttal buizen met glucose-agar volgens SABOURAUD geënt. Al deze buizen bleven steriel, zoodat mocht worden aangenomen, dat de emulsie geen levende cellen meer bevatte.

Een kleine hoeveelheid er van werd daarna op 13 Augustus subcutaan bij de patiënte ingespoten aan den rechter arm. Ter contrôle werd een overeenkomstige injectie gegeven met steriele physiologische zoutsolutie. Op de plek, waar de gedoode kultuur was ingespoten, ontstond vrij spoedig zwelling en roodheid, welke beide in de volgende dagen nog toenamen. Na een week vertoonde deze plek in het midden fluctuatie, en ontstond er een met pus gevulde blaar. Het geheel geleek toen sterk op de spontaan ontstane efflorescenties (Fig. 11). Na tien dagen was de plek in niets meer te onderscheiden van de spontane erupties. De plek, waar de contrôleinjectie was geschied, vertoonde al dien tijd niets bijzonders.

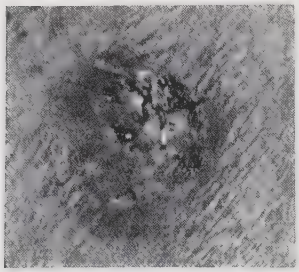

Fig. 11. Huidreactie, 15 dagen na de intracutane injectie van een kleine hoeveelheid gedood kultuurmateriaal.

Het ontstaan van dit proces kon op verschillende wijzen worden verklaard. In de eerste plaats kwam in overweging de mogelijkheid, dat, evenals bij het door RAMEL beschreven blastomycosegeval, in de geïnjiceerde suspensie nog levende microorganismen aanwezig waren geweest. Hiertegen pleitte het feit, dat de voedingsbodems, welke met deze suspensie waren geënt, steriel waren gebleven, terwijl ook de verschillende bewerkingen, die het kultuurmateriaal had ondergaan, reeds zeer waarschijnlijk maakten, dat alle cellen gedood waren, te meer, daar was gebleken, dat de schimmel slecht hoogere temperaturen verdroeg, zoodat zelfs bij 37° C. op de gebruikte voedingsbodems de groei tot stilstand kwam. RAMEL kreeg in zijn geval zekerheid, dat er levende microörganismen in de door hem geïnjiceerde vloeistof aanwezig waren geweest, doordat hij er in slaagde, uit de laesie deze weer te kweeken, zij het in verzwakten toestand. Ik slaagde er niet in, uit de ontstane laesie microörganismen te kweeken, evenmin als uit de spontaan ontstane aandoeningen. De tweede mogelijkheid was, dat de injectie met het kultuurmateriaal slechts moest worden opgevat als een niet specifieke prikkel, waarop de huid reageerde met het vermelde proces, in den zin van het iso-

morphe prikkeleffect van KREIBICH. In dat geval zou ook een overeenkomstige onspecifieke prikkel hetzelfde resultaat moeten opleveren. Om dit na te gaan werd een door koken gedoode suspensie van een M o n i l i a-kultuur, verkregen uit een erosio interdigitalis, geïnjiceerd, waarop op de injectieplaats een zeer licht erytheem, zonder zwelling, ontstond, dat na eenige dagen weer geheel was verdwenen. Daarentegen reageerde de patiënte meerdere malen heftig op een intracutane of subcutane injectie met gekookt materiaal van de kultuur, welke op de bloedplaten was opgekomen, en wel zagen we als regel, dat de huid reageerde met een efflorescentie, die sterk overeenkwam met de spontane efflorescenties, welke op dat tijdstip op de huid aanwezig waren (Fig. 12).

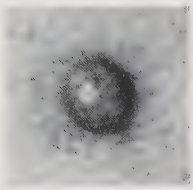

Fig. 12. Huidreactie, eenige dagen na de intracutane injectie van een kleine hoeveelheid gedood kultuurmateriaal.

Dit verschijnsel wordt vaker waargenomen. Zoo ziet men, dat een superinfectie met T r e p o n e m a p a l l i d u m bij syphilispatiënten aanleiding kan geven tot het ontstaan van een huidaandoening op de injectieplaats, die beantwoordt aan het ziektestadium waarin de patiënt op dat tijdstip verkeert (BIZZOZERO en BERNUCCI). Dit feit laat zich zeer goed verklaren, als men aanneemt, dat het reactievermogen van de huid, met andere woorden de allergische toestand, waarin deze verkeert, maatgevend is voor den aard van de aandoening, en het laat zich indenken, dat de huid op dezelfde wijze kan reageeren op spontaan langs de bloed- of lymphbanen uitgezaaide, als op arteficieel van buiten af ingebrachte microörganismen. Wanneer men deze huidefflorescenties beschouwt als allergische reacties op de ter plaatse binnengedrongen microörganismen, zal het verder weinig verschil maken, of de microörganismen levend zijn, of dood, en hiermee zijn we gekomen tot de derde mogelijkheid, namelijk, dat de ontstane aandoeningen moeten worden opgevat als specifieke reacties van een allergische huid op doode microörganismen. Dat dit niet uitsluitend een theoretische mogelijkheid is, bewijzen proeven, waarbij het gelukt, in een voor tuberkelbacillen allergische huid door injectie met gedoode bacillen een aandoening te doen ontstaan, die geheel het karakter heeft van

een spontane tuberculeuze aandoening („tuberculiden"). Deze derde mogelijkheid lijkt me het meest waarschijnlijk, temeer, waar een inoculatie met etter uit de eigen aandoening bij de patiënte geen nieuwe efflorescentie op de injectieplaats veroorzaakte, terwijl bij een gezonde contrôlepersoon, waarbij een allergie voor deze schimmel dus afwezig was, een injectie met gedood kultuurmateriaal geen enkele reactie deed ontstaan, afgezien van een licht erytheem op den eersten dag, dat den volgenden dag reeds veel geringer was, en in een korten tijd geheel was verdwenen, geheel in tegenstelling dus met wat we bij onze patiënte geregeld waarnamen. Deze proef werd later herhaald met een tien maal met zoutsolutie verdunde suspensie, waarbij de patiënte weer heftig reageerde, terwijl de contrôlepersoon alleen een geringe traumatische reactie vertoonde. Voor alle zekerheid werd voor de latere proeven steeds een eenige malen tot kookhitte gebrachte suspensie gebruikt, of ook een waarin de schimmels met formaline waren gedood, ten einde denatureeren van de eiwitten te voorkomen. Dit middel werd me aan de hand gedaan door Dr. VAN DER ZOO DE JONG, die ook zoo vriendelijk was deze suspensie voor me te bereiden, welke daarna in den vorm van subcutane injecties eveneens therapeutisch werd aangewend, te beginnen met 11 September.

In ieder geval hadden de injectieproeven bewezen, dat de uit het bloed van de patiënte gekweekte, en met vrij groote zekerheid gedoode microörganismen in staat waren, bij haar tijdens het hoogtepunt van haar ziekte dezelfde huidefflorescenties te doen ontstaan, als waaraan ze lijdende was, en tijdens de genezingsperiode een sterke overgevoeligheidsreactie op te wekken, terwijl verwante microörganismen hiertoe niet in staat waren, en een contrôlepersoon op injectie met het kultuurmateriaal niet reageerde. Dit pleit er ten sterkste voor, dat het gekweekte microörganisme werkelijk als de verwekker van de ziekte kan worden beschouwd, en dat het niet als een verontreiniging moet worden opgevat. Tegen de aanname van een verontreiniging pleit verder het feit, dat gewerkt was met alle voorzorgen voor steriliteit, terwijl de venapunctie direct gelukte, en dat bij de duizenden kulturen, die in het zelfde laboratorium

onder dezelfde omstandigheden door mij werden aangelegd, vaak uitgaande van zeer geïnfecteerd materiaal, nimmer een dergelijk microörganisme werd gekweekt, zoodat mag worden aangenomen, dat de gekweekte schimmel geen gewone oppervlaktesaprophyt is, terwijl we evenmin met een laboratoriuminfectie te doen hadden. Bovendien was de kultuur opgekomen midden op de plaat, terwijl de verontreinigende schimmels, die tijdens het verblijf in het laboratorium opkomen, vaak aan den rand binnenkomen, en daar zich ontwikkelen.

F. *Resultaten van later aangelegde bloedkulturen.*

Op 8 September werden wederom bloedkulturen aangelegd op glucose-voedingsbodems van SABOURAUD. De venapunctie gelukte deze keer niet zoo spoedig als de eerste maal, doordat het eenige geschikte bloedvat geleden had tengevolge van de intraveneuze injecties, die intusschen hadden plaatsgevonden. De zekerheid, dat er steriel gewerkt was, was dan ook niet zoo groot als bij den eersten aanleg van bloedkulturen. Na een week waren er drie gladde, witte kolonies opgekomen, en één pluizige, met iets groenachtige tint. Deze laatste moest ongetwijfeld als een verontreiniging worden opgevat. Meer gelijkenis met de eerste kultuur vertoonden de drie andere kolonies. Deze bestonden microscopisch uit geheel dezelfde elementen als de eerst gekweekte schimmel. Alleen waren ze macroscopisch iets er van verschillend doordat ze niet het slijmige karakter er van hadden, doch een witte tot roomkleurige tint bezaten. Dit pleit echter niet tegen de identiteit der beide schimmels, daar bij latere overentingen bleek, dat ook de eerst gekweekte schimmel gewoonlijk in witte tot roomkleurige kolonies voorkwam, en dat deze kleur afhankelijk was van de meerdere of mindere slijmvorming en het vroegere of latere ontstaan van een grooter aantal myceliumdraden, factoren, welke op hun beurt weer afhankelijk waren van verschillende physische eigenschappen van de voedingsbodems, waaronder het vochtgehalte een groote rol speelde. Een der drie kolonies werd overgeënt en verkreeg denzelfden vorm als een

overenting van de eerste kultuur. Helaas was het me niet mogelijk, om de verdere eigenschappen van deze schimmel na te gaan, daar een tweede overenting ondanks herhaalde pogingen telkens mislukte. Wegens de macroscopische en microscopische morphologische overeenkomst acht ik het echter voor hoogst waarschijnlijk, dat beide keeren bij de patiënte hetzelfde microörganisme uit het bloed was gekweekt.

Op 18 September werden voor de derde maal bloedkulturen aangelegd, thans op maltose-voedingsbodems volgens SABOURAUD Dezen keer bleven echter alle platen steriel. Dit komt overeen met het feit, dat na dien tijd ook geen nieuwe huiderupties meer werden waargenomen, zoodat mag worden aangenomen, dat de parasieten toen uit de bloedbaan verdwenen waren.

G. *Complementbindings- en agglutinatieproeven.*

Ten einde zoo mogelijk nog meerdere zekerheid te verkrijgen omtrent de parasitaire rol van de gekweekte schimmel, werden nog complementbindings- en agglutinatieproeven verricht. Zooals ik reeds eerder opmerkte, acht ik de agglutinatieproeven, wat haar specificiteit betreft, in het algemeen betrouwbaarder, dan de complementbindingsreacties, en de ervaring die men bij verschillende mycosen heeft verkregen, is hiervan het bewijs. Bij de complementbindingsreacties is het vooral de juiste techniek die van belang is, en deze is bij iedere ziekte weer verschillend. Bij de reactie van V. WASSERMANN op lues met runderhartextract als „antigeen" is er van de specificiteit niets over gebleven, en dit is nog wel de toepassing, waarbij de meest betrouwbare conclusies kunnen worden getrokken omtrent het ziekteproces van den patiënt. Bij andere ziekten is het alleen na langdurige proefnemingen mogelijk geweest, complementbindingsreacties uit te werken, die kans geven op min of meer betrouwbare resultaten [1]),

[1]) Gewezen wordt speciaal op de reactie welke in 1923 door *V. Wassermann* voor tuberculose werd aangegeven, en die (men zie b.v. de dissertatie van *Polak,* Groningen 1926) zeer uiteenloopende resultaten geeft, wat betreft gevoeligheid en specificiteit.

en het is niet anders te verwachten dan dat bij de zeldzame gegeneraliseerde mycosen nog niet een vaste betrouwbare techniek bestaat. Verschillende auteurs doen dan ook de complementbindingsreacties op verschillende wijzen en met verschillende antigenen, en wel, zooals reeds werd nagegaan, over het algemeen met weinig succes. Bij mijn complementbindingsproeven werd als antigeen gebruikt: 1°. een alcoholische suspensie van kultuurmateriaal, 2°. bouillon, waarin de parasiet langen tijd was gekweekt, en waarin de kultuurmassa was fijngewreven, waarna de vaste bestanddeelen door filtratie waren verwijderd. 3°. een alcoholisch extract van de gedroogde schimmel, vrij van alle vaste bestanddeelen. Met het eerste extract werd een zwak positieve reactie verkregen (+ 2). De contrôles met sera van andere personen gaven echter even sterk positieve uitkomsten. Met het tweede antigeen was de reactie volkomen negatief, d.w.z. er trad volkomen haemolyse op. Met het derde extract waren de reacties weer zwak positief, evenals die met sera van contrôlepatienten. Dit laatste extract ontplooide in de contrôles, die in plaats van serum zoutsolutie bevatten, sterke antihaemolytische eigenschappen. In deze contrôles vond vrijwel geen haemolyse plaats. Deze trad eerst op bij toevoeging van serum, hetzij van de patiënte, hetzij van de contrôlepersonen. De zwak positieve reacties moesten derhalve, reeds afgezien van het feit, dat ook contrôlepersonen positief reageerden, als onspecifiek worden beschouwd, en als het gevolg van niet specifieke eigenschappen, die uitsluitend aan het antigeen eigen waren. Bij al deze proeven werd een haemolytisch systeem gebruikt, bestaande uit een 5 % suspensie van schapenbloedlichaampjes en een konijnenamboceptor, verdund tot een sterkte, die tienmaal die was van de titer, bepaald met 10 % complement. Als complement werd gebruikt getitreerd caviaserum. Het patiëntenserum werd toegevoegd in een verdunning van 1 op 5. De antigenen werden toegevoegd in verschillende concentraties, trapsgewijs van onverdund tot 1 op 100. Van alle vijf bestanddeelen n.l. schapenbloedsuspensie, amboceptorverdunning, complementverdunning, serumverdunning, en antigeen werden gelijke hoeveelheden gebruikt. De agglutinatieproeven hadden even weinig succes, daar het me niet

gelukte, een goede suspensie te krijgen. De jonge kulturen bevatten te veel slijm, die de cellen aan elkaar vast hield. Bij de oudere kulturen was de groote hoeveelheid myceliumdraden lastig, terwijl de geïsoleerde cellen niet hiervan waren te verwijderen. De methode, zooals die beschreven werd voor het verkrijgen van een sporenemulsie bij Sporotrichum-soorten, door middel van filtreeren, gelukte niet, daar de cellen bij mijn schimmel te groot waren. De suspensies, die werden bereid, vertoonden steeds spontane uitzakking of vlokkenvorming, zoodat ze voor agglutinatieproeven niet te gebruiken waren. Op raad van Prof. KLEIN, tot wien ik me bij deze moeilijkheid om raad wendde, werden de suspensies herhaaldelijk met physiologische zoutsolutie uitgewasschen. Bevredigende resultaten werden ook zoo niet bereikt. Er was niet voldoende verschil tusschen de uitzakking in de buisjes, waarbij verschillende serumverdunningen van de patiënte en van contrôlepersonen waren toegevoegd, om uit de resultaten conclusies te trekken. Evenmin konden microscopische agglutinatieproeven meer licht verschaffen.

H. *Dierproeven.*

De op 13 Juli gekweekte schimmel werd daarna nog beproefd op haar pathogeniteit voor dieren. Op 20 Juli werd een konijn er subcutaan mee geïnjiceerd in de linker lies, en tegelijkertijd op een andere plek intracutaan. Op 15 Augustus vertoonde het op de laatstgenoemde plek een koffieboongroot knobbeltje in de huid, en in de linker lies een groote, knobbelige tumor, ter grootte van een kindervuist, welke fluctuatie vertoonde. Het harde knobbeltje op de plek van de intracutane injectie verdween gaandeweg. De groote tumor breidde zich over de buik heen uit tot in de andere lies. Bij punctie bleek er subcutaan een witte kazige massa aanwezig te zijn, waarin eerst na lang zoeken enkele microörganismen konden worden aangetoond, die met de geïnjiceerde schimmelelementen overeenkwamen, namelijk ovale GRAM-positieve of GRAM-positief gekorrelde gistachtige cellen, met

rudimentaire myceliumvorming (Fig. 13). Een retrokultuur van deze massa op voedingsbodems van SABOURAUD gelukte niet. Evenmin gelukte het, een witte rat door subcutane injectie van de kazige massa ziek te maken. Twee konijnen werden intraveneus met kultuurmassa, in zoutsolutie gesuspendeerd, ingespoten. Deze konijnen vertoonden niets bijzonders. Een witte rat werd met de schimmel subcutaan en in een testis geïnjiceerd, zonder verschijnselen te vertoonen. Meerdere witte muizen werden subcutaan of intraperitioneaal ingespoten. Sommige dieren stierven direct na de injectie, zonder dat er iets bijzonder in de organen kon worden gevonden, andere bleven gezond. Verdere dierproeven worden op blz. 133 vermeld.

Fig. 13 Gistachtige cel met begin van myceliumvorming, in een absces bij een konijn, ontstaan na subcutane injectie van levend kultuurmateriaal.

I. *De aanwezigheid van gistachtige microörganismen in urine en sputum.*

Zooals reeds gemeld werd, werden op 15 September in katheterurine op gistcellen gelijkende microörganismen aangetroffen. Den dag tevoren waren deze gezien in spontaan geloosde urine, waarvan een sediment werd onderzocht naar aanleiding van de albuminurie, welke was geconstateerd. Mede omdat bij de patiënte in het begin van haar ziekte urineklachten waren aanwezig geweest, werd aan de mogelijkheid gedacht, dat de gevonden microörganismen dezelfde waren als de uit het bloed gekweekte. Zekerheid kon hieromtrent echter niet worden verkregen. Kulturen werden van de urine aangelegd op voedingsbodems van SABOURAUD. Deze waren echter sterk verontreinigd met colibacillen, en, hoewel er ook schimmels werden gevonden, die veel geleken op de gezochte, was het niet mogelijk, voor verder onderzoek een stam af te zonderen. Het aanwezig zijn van schimmelelementen in versch verkregen katheterurine is echter mijns inziens wel een verschijnsel, dat voor mijn veronderstelling pleit.

Iets dergelijks deed zich voor bij het sputumonderzoek, dat naar aanleiding van de bevindingen van den internist op 21 September plaats vond. Daar Dr. VAN BUCHEM dacht aan de mogelijkheid van een longtuberculose, mogelijk zelfs een caverne, werd het sputum eenige malen onderzocht op zuurvaste staafjes, echter telkens met negatief resultaat. In het sputum werden evenwel vrij veel microörganismen gevonden, die alle eigenschappen vertoonden van de uit het bloed gekweekte schimmel. Er waren ovale en langwerpige cellen, voor een deel met knop-

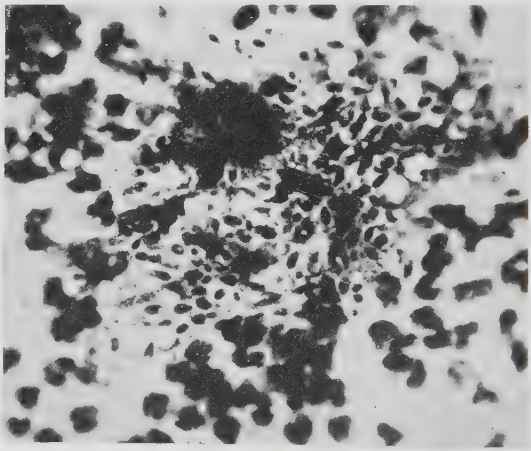

Fig. 14. Gistachtige cellen en myceliumdraden in sputum.

vormige uitspruitingen, en verder hier en daar goed ontwikkelde myceliumdraden (Fig. 14 en 15). Al deze elementen kleurden zich GRAM-positief tot GRAM-negatief met GRAM-positieve korreling. Kulturen werden van het sputum aangelegd op voedingsbodems van SABOURAUD, doch ik was niet in staat uit de talrijke verschillende kolonies die opkwamen, en waarbij ook meerdere gistachtige stammen waren, een stam af te zonderen, waarvan met meerdere of mindere zekerheid was aan te nemen, dat hij identiek was met de uit het bloed gekweekte schimmel. Met het sputum werden twee cavia's subcutaan geïnjiceerd. De eene bleef in leven en gezond, de andere stierf reeds vier dagen na de injectie, zonder dat er aan de inwendige organen duidelijke afwijkingen werden geconstateerd. Twee witte ratten werden eveneens met sputum

subcutaan ingespoten, en stierven, de een na twee, de andere na drie dagen. Ook hier werd in de organen niets bijzonders gevonden.

Zooals reeds werd medegedeeld, vond Dr. KEYSER op 16 October bij het röntgenologisch onderzoek van de longen rechts iets meer schaduw dan links. De toestand was toen reeds veel verbeterd, zoodat het zeer waarschijnlijk is, dat de longafwijkingen tevoren grooter waren. Het was echter door den slechten toestand, waarin de patiënte verkeerde, onmogelijk geweest, haar eerder röntgenologisch te onderzoeken.

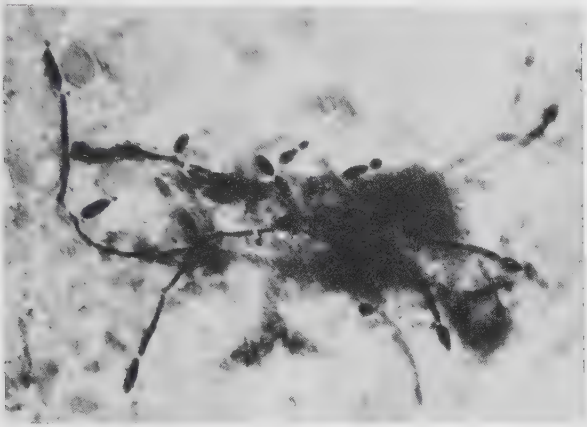

Fig. 15. Gistachtige cellen en myceliumdraden in sputum.

J. *Geval van Dr.* GOEDHART.

Aan deze longafwijkingen begon ik meer waarde te hechten door een persoonlijke mededeeling van Dr. GOEDHART, die me een photographie vertoonde van een patiënte, die hij in Mei en Juni 1929 onder behandeling had gehad, en welke afbeelding me sterk deed denken aan het beeld, dat mijn patiënte vertoonde (Fig. 16). Ook de overige ziektegeschiedenis kwam grootendeels overeen met die van mijn patiënte, zoodat ik het voor zeer waarschijnlijk houd, dat deze vrouw aan dezelfde ziekte lijdende was geweest, als mijn patiënte. Ook deze vrouw had longafwijkingen, welke hier zelfs nog veel sterker op den voorgrond traden en klinisch deden denken aan een longabsces. Van Dr. GOEDHART, wien

ik hierbij hartelijk dank zeg voor zijn bereidwilligheid, verkreeg ik de volledige gegevens over zijn patiënte, waaruit ik hier het volgende mededeel.

„Een 68-jarige vrouw ontdekte op 1 Mei 1929 op het voorhoofd boven het rechter oog een rood vlekje, dat den zelfden avond veranderde in een „puistje". De daaropvolgende dagen

Fig. 16. Patiënte van Dr. *Goedhart*.

kreeg ze meerdere „puisten" over het geheele gezicht verspreid, sommige met etterkopjes. Tegelijkertijd ontstonden ook op de rugzijde van de handen en van meerdere vingers met etter gevulde blaren. Ze had daarbij pijn in beide armen, en was koortsig. Bovendien hoestte ze al geruimen tijd, waarbij ze purulente, en op 8 Mei een paar maal sanguinolente sputa opgaf. Ook tevoren was dit al eens voorgekomen.

„Bijzondere medicamenten had de patiënte niet gebruikt, met name geen broom- of jodiumpraeparaten.

„Bij opname op 16 Mei in het Ziekenhuis van den H. Joannes de Deo, te 's-Gravenhage, was de vrouw zeer ziek. Ze koortste,

en gaf sanguinolente sputa op. Een röntgenologisch onderzoek van de longen geschiedde door Dr. DIETZ. In de rechter long werd een dichte schaduw gevonden. In het sputum werden bij herhaald onderzoek geen tuberkelbacillen gezien, doch wel staphylokokken, en ook myceliumdraden en gistachtige microorganismen.

„Gezwollen lymphklieren waren er niet. De mond-keelholte was normaal. In abdomine was niets bijzonders. De urine vertoonde geen afwijkingen. Het bloedbeeld was als volgt: Bij een normaal aantal erythrocyten waren er 11.000 leucocyten.

Hiervan waren procentsgewijs:	Eosinophiele	1.
	Segmentkernige	52.
	Staafkernige	12.
	Lymphocyten	19.
	Monocyten	16.

„De huid vertoonde het volgende: In het gelaat bestonden talrijke infiltraten van verschillenden vorm. Sommige hadden den vorm van knikkergroote, blauwroode, ronde bulten, die sterk promineerden, en centraal week aanvoelden, met een centrale opening, waaruit zich bij druk etter ontlastte. Andere maakten den indruk, uit meerdere kleine efflorescenties te zijn samengevloeid. Deze waren gedeeltelijk ulcereerend, met opgeworpen randen, waaruit etter was te drukken. In deze randen waren kleine subcutane abscesjes zichtbaar. Aan de handen was het beeld weer anders. Hier waren dikwandige etterblazen, en ulceraties met sterk granuleerenden bodem. Buiten het gezicht en de handen was de huid normaal. Uit den etter van al deze efflorescenties, ook uit de geslotene, konden bij enting uitsluitend Staphylococcus aureus, citreus en albus worden gekweekt, doch geen schimmel. Ook in de uitstrijkpraeparaten van den etter werden geen schimmels gevonden."

In de praeparaten van een geëxcideerd weefselgedeelte uit den rand van een abscesje, welke Dr. GOEDHART me zond, vond ik, evenals in mijn geval een sterke hyperplasie van het epitheel, met de vorming van epitheelstrengen tot diep in de cutis. Deze verschijnselen waren hier nog veel sterker uitgesproken, dan in mijn geval. Verder waren er in de cutis ontstekingsverschijn-

selen, bestaande uit infiltratie van het bindweefsel rondom de epitheelstrengen met lymphocyten, enkele plasmacellen, en vooral leucocyten. Tuberculoide bouw met reuscellen werd ook hier niet aangetroffen. Evenmin werden schimmels gezien.

Uit de beschrijving van Dr. GOEDHART vermeld ik nog het volgende: „De behandeling bestond uit joodkali per os, totaal ± 20 gram, en transpulmin-injecties. De handen kregen dagelijks een sodabad en werden verbonden met een slappe LUGOL-oplossing, later met een bouillon van auto-staphylokokkenvaccin."

Zoowel de longafwijking als de huidaandoening genazen vrij spoedig. Einde Mei waren alle laesies op weg van beterschap. Begin Juni was het longproces genezen, en werd de temperatuur normaal. Ook bij röntgenologisch onderzoek bleek de schaduw verdwenen.

We zien dus in dit geval een patiënte, die lijdende is aan een aandoening, die, evenals in mijn geval, en in die van BROCQ en zijn medewerkers, klinisch in de eerste plaats doet denken aan een bromoderma, bij uitsluiting waarvan een mycose voor het meest waarschijnlijk wordt gehouden. Dit verklaart ook de door Dr. GOEDHART ingestelde jodiumtherapie, waaraan naar mijn meening evenals in mijn geval de genezing is toe te schrijven, terwijl de patiënten van BROCQ, die niet met joodkali werden behandeld, afgezien van den eene, dien hij uit het oog verloor, en waarvan het lot niet bekend is, alle stierven. Dit succes van de therapie pleit ook ten zeerste er voor, dat de aandoening een mycose is, daar we het snelle succes van joodkalitoediening bij zeer vele mycosen hebben leeren kennen. De vondst van staphylokokken in de laesies, het onvindbaar zijn van schimmels in den etter en in het weefsel, zoowel bij het directe onderzoek, als door de kultuur, en het banale ontstekingsbeeld zonder tuberculoide bouw en reuscellen in de histologische praeparaten, deden echter, evenals bij de gevallen van BROCQ, weer meer aan een staphylokokkenaandoening denken. De vondst van drie verschillende staphylokokkenstammen in de aandoening bewijst echter in het geval van Dr. GOEDHART, evenals bij de gevallen van BROCQ cum suis, dat aan de aetiologische functie van deze microörganismen weinig waarde mag worden toegekend.

K. *Dierproeven naar aanleiding van de vondst van schimmels in het sputum.*

Opvallend is, wat ik bij de gevallen van BROCQ niet vermeld vond, en waaraan ik in het begin dan ook niet de noodige aandacht heb besteed, dat zoowel in het geval van Dr. GOEDHART als in het mijne vrij ernstige longafwijkingen werden gevonden, terwijl we beide in het sputum dezelfde microörganismen vonden, en wel myceliumdraden naast gistachtige cellen. Nu komen in sputum altijd vele en velerlei microörganismen voor, en ook gistachtige cellen kunnen van tijd tot tijd worden gevonden als onschuldige saprophyten. De vondst van groote myceliumdraden deed echter vermoeden, dat aan de gevonden schimmel toch een belangrijke rol toekomt. Uit de kulturen van dergelijke schimmels blijkt, dat er meerdere dagen verloopen, voordat er zich myceliumdraden hebben ontwikkeld, zooals ze, althans in mijn geval, in het sputum werden gevonden. Men mocht dus aannemen, dat de gevonden schimmels reeds langen tijd in de luchtwegen van de patiënte aanwezig waren geweest. Een blastomycose van de luchtwegen was te waarschijnlijker, omdat de aandoening na de vondst van de schimmel in het bloed voor een gegeneraliseerde blastomycose met uitbreiding langs de bloedbaan mocht worden gehouden, en het is bekend, dat bij meerdere vormen van blastomycose deze generalisatie herhaaldelijk optreedt als gevolg van een aandoening van de luchtwegen. Een geïsoleerde blastomycotische aandoening van de luchtwegen is bovendien een ziekte, die meerdere malen werd waargenomen, en speciaal CASTELLANI beschreef nauwkeurig verschillende aandoeningen, onder anderen van de luchtwegen, veroorzaakt door schimmels van het genus M o n i l i a.

De bronchomoniliasis werd door dezen auteur het eerst beschreven in 1905, op Ceylon. Meerdere onderzoekers hebben daarna gevallen van deze ziekte beschreven, meest in tropische of subtropische luchtstreken, doch ook in landen met gematigd klimaat, zooals Italië, Frankrijk en Engeland. Klinisch worden als uitersten een lichte en een zware vorm van deze ziekte onderscheiden. Bij de lichte vormen is de algemeene toestand

van den patiënt goed, en er is geen koorts. Het sputum is mucopurulent, vaak gering, en bevat geen bloed. Bij physisch onderzoek van de longen worden hoogstens enkele rhonchi gehoord. Deze toestand kan meerdere weken of maanden onveranderd blijven voortbestaan en spontaan genezen, of ook overgaan in den ernstigen vorm. Deze laatste doet sterk aan een longtuberculose denken. De patiënt wordt kachectisch, er is hectische koorts, en het sputum is vaak haemorrhagisch. Bij percussie van de thorax kan men dempingen, fijn crepiteerende rhonchi en pleuritisch wrijven vinden. Deze vorm kan letaal verloopen. De behandeling bestaat voornamelijk in het geven van joodkali. In sommige gevallen ziet men hiervan evenwel geen resultaten. Vaccins bewijzen soms goede diensten. Verwante schimmelsoorten kunnen soms dezelfde ziektebeelden veroorzaken. De aanduiding „broncho-" duidt niet aan, dat alleen de bronchi aangetast zijn. CASTELLANI spreekt over „diseases of the bronchi and lungs, associated with the presence of fungi in the sputum."

CASTELLANI geeft het volgende eenvoudige schema voor de classificatie van gistachtige Fungi, geschikt voor klinici, die geen behoefte gevoelen aan een zoo nauwkeurige indeeling, als de mycoloog:

A. Mycelium afwezig.

1. Asci afwezig.	2. Asci aanwezig.
Cryptococcus sensu lato.	Saccharomyces sensu lato.

B. Mycelium aanwezig.

1. Asci afwezig.	2. Asci aanwezig.
Monilia sensu lato.	Endomyces sensu lato.

Behalve deze vier genera vallen volgens CASTELLANI onder de benaming „gistachtige schimmels" nog de genera Blastomycoides, Wilia, Torula, Pityrosporum, Myoderma, Oidium, Parendomyces, Parasaccharomyces en Zymonema. Deze kunnen echter alle volgens

bovenstaand eenvoudig schema naar het al of niet aanwezig zijn van mycelium en asci ingedeeld worden in vier groepen. De door mij gekweekte schimmel was door het aanwezig zijn van mycelium en het afwezig zijn van asci gekenmerkt, zoodat ze kon worden ondergebracht, óf onder het genus M o n i l i a, óf onder een hieraan verwant genus. Wat betreft het vinden van een M o n i l i a-schimmel in het sputum, wijst CASTELLANI er nadrukkelijk op, dat dit nimmer mag worden beschouwd als een voldoende reden, om de diagnose „primaire bronchomoniliase" te stellen. Hij noemt de drie volgende mogelijkheden, die volgens hem door het dierexperiment van elkaar zijn te onderscheiden:

1°. De schimmel, hoewel in het sputum aanwezig, is niet virulent, en leeft als een saprophyt in de bronchi. In dit geval zal een intraveneuze inoculatie bij een konijn het dier niet ziek maken, terwijl een intrapulmonale injectie geen longafwijking of gegeneraliseerde infectie doet ontstaan.

2°. De schimmel, hoewel virulent, is slechts de veroorzaakster van een secundaire infectie. In dit geval zal de intraveneuze injectie een konijn dooden, terwijl de intrapulmonale injectie als regel geen gelocaliseerde nodulaire longaandoening zal veroorzaken, doch een gegeneraliseerde schimmelsepticaemie, waaraan het dier sterft.

3°. De schimmel is de werkelijke oorzaak van de bronchoalveolaire aandoening. In deze gevallen zal de intrapulmonale injectie bij een konijn een karakteristieke nodulaire longafwijking doen ontstaan. Als het dier sterft of gedood wordt, 15 tot 21 dagen na de injectie, bevatten beide longen een groot aantal witte knobbeltjes, waarin de schimmel kan worden gevonden. De knobbeltjes hebben een doorsnee van ongeveer 3 millimeter. In het omgevende longweefsel zijn wel verschijnselen van stuwing, maar er is geen pneumonie. Het midden van de knobbels bestaat uit polynucleaire leucocyten. In de peripherie zijn endotheelcellen aanwezig, verder enkele reuscellen en talrijke eosinophielen. De cellen in het centrum zijn sterk gedegenereerd, en de knobbel gaat kazig ontaarden. In volgens GRAM gekleurde praeparaten zijn slechts weinig schimmels te vinden.

Het was derhalve van belang, om voor de uit het bloed van de patiënte gekweekte schimmel na te gaan, hoe deze zich zou gedragen bij intrapulmonale injectie bij een konijn. Daartoe werd een hoeveelheid kultuurmateriaal ingespoten bij een konijn in de linker long. Het dier, dat zichtbaar vermagerde, en dyspnoe kreeg, werd 18 dagen na de injectie gedood. Bij de sectie bleek, dat in de linker long, vooral dicht onder de pleura, talrijke geelwitte knobbeltjes, gemiddeld van hagelkorrelgrootte, aanwezig waren. Ook in de rechter long werd een enkel knobbeltje waar-

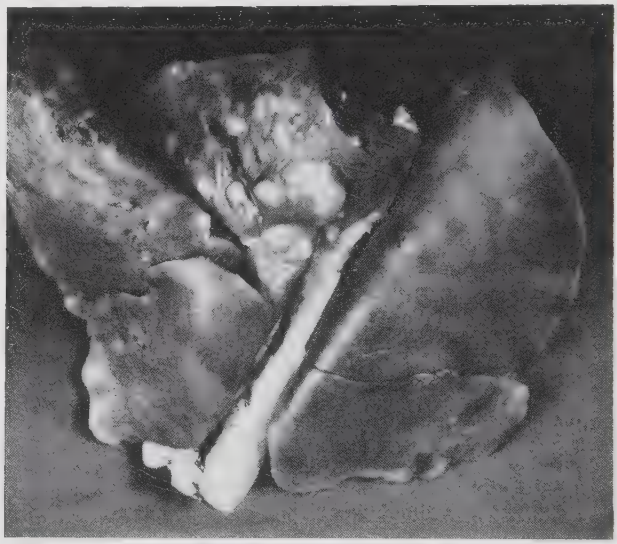

Fig. 17. Longen van een konijn, 18 dagen na een intrapulmonale injectie met levend kultuurmateriaal.

genomen. In de overige organen werden geen afwijkingen gevonden, behalve gele puntjes in de lever, die echter bij later verricht microscopisch onderzoek bleken te berusten op een coccidiose, waaraan dit konijn lijdende was, zooals dikwijls bij deze dieren voorkomt. De knobbels in de longen waren op doorsnee lichtgeel van kleur, in het midden soms iets verweekt. In een uitstrijkpraeparaat van deze verweekte massa konden geen schimmels worden gevonden. Ook de kultuur van deze massa op voedingsbodems volgens PLAUT leverde niets op. Microscopisch onderzoek van de knobbels gaf een beeld te zien, dat overeen-

kwam met de beschrijving, die CASTELLANI geeft. Reuscellen werden alleen niet aangetroffen. Parasieten konden in de peripherie der infiltraten in gering aantal, doch duidelijk worden aangetroffen in een volgens GRAM-WEIGERT gekleurd praeparaat en wel in den vorm van ovale cellen en van myceliumdraden.

Uit deze proef blijkt, dat de uit het bloed gekweekte schimmel geheel voldoet aan de eischen, die CASTELLANI stelt om een Monilia-schimmel te mogen houden voor de veroorzaakster van een primaire bronchomoniliase, wanneer deze schimmel wordt aangetroffen in het sputum. Hiermee wordt de waarschijnlijkheid grooter, dat de huidaandoening bij de patiënten inderdaad het gevolg is van een primaire aandoening der luchtwegen. Bij het konijn kwam het niet tot een huidaandoening, doch daar het reeds na 18 dagen was gedood, lag het voor de hand, dat de tijd hiertoe niet voldoende was geweest. Een tweede konijn werd daarom op dezelfde wijze behandeld. Ook dit konijn was na 14 dagen sterk vermagerd, en dyspnoeïsch. Het werd niet gedood, om af te wachten, of er zich verdere generalisatie zou ontwikkelen. Inderdaad waren 6 weken na de injectie in de huid tumoren ontstaan, die spoedig verweekten en ulcereerden, waarna het dier werd gedood. De inhoud der abscessen bleek te bestaan uit dezelfde kazige massa, als die, welke het absces bevatte, dat, na de subcutane injectie bij een konijn op 20 Juli, was ontstaan.

Ten einde na te gaan in hoeverre injectie van gekookt kultuurmateriaal in staat was, ziekteverschijnselen te voorschijn te roepen, werd in een der ooren een kleine hoeveelheid hiervan ingespoten op het oogenblik, dat zich reeds de huidaandoeningen hadden ontwikkeld, bij het tweede konijn en bij een derde, gezond konijn. Ter contrôle werd in het andere oor dezelfde hoeveelheid kultuurbrei ingespoten van een andere schimmelsoort, een Monilia-stam, gekweekt uit een erosio interdigitalis. De knobbeltjes, die aldus ontstaan waren, namen de volgende dagen in grootte af, behalve dat op de plek, waar het zieke konijn met de schimmel van mijn patiënte was geïnfecteerd. Deze knobbel breidde zich nog steeds in grootte uit, en was, toen het konijn gedood werd, aangegroeid tot een hard aanvoelend knobbeltje, van ongeveer erwtgrootte, niet rood gekleurd. De overige zieke

huidgedeelten waren trouwens evenmin erythemateus, behalve op de plekken, waar doorbraak had plaatsgevonden. Hiermee was dus het bewijs geleverd, dat subcutane injectie van gedood kultuurmateriaal bij een reeds tengevolge van een infectie met hetzelfde materiaal ziek geworden dier huidverschijnselen kon doen ontstaan op de injectieplaats. Deze huidverschijnselen zijn op te vatten als het gevolg van de reactie van de allergisch gewordene huid op de geïnjiceerde substanties. Dit kwam dus geheel overeen met wat we bij onze patiënte hadden waargenomen. Hierbij zij vermeld, dat deze reactie bij de patiënte niet meer bestond na de genezing, zooals bleek tijdens de observatie in Februari 1930. De allergische toestand was derhalve gebonden aan het aanwezig zijn van ziektehaarden in het lichaam, en bleef niet bestaan na de genezing.

Bij de sectie van het konijn bleek, dat, in tegenstelling met wat verwacht werd, beide longen, evenals alle andere inwendige organen, normaal waren. In het mediastinum waren evenwel dezelfde knobbeltjes aanwezig, welke bij het vorige konijn in de longen waren aangetroffen. Het geïnjiceerde materiaal was blijkbaar, inplaats van in een der longen, in het mediastinum terecht gekomen, hetwelk evenwel in staat bleek, op dezelfde wijze, als de longen te reageeren op deze infectie. De huidlaesies leverden bij microscopisch onderzoek uitsluitend verschijnselen op van banale ontsteking met abscesvorming. Schimmels konden bij GRAM-kleuring niet worden aangetoond. De primaire haarden in het mediastinum vertoonden vrijwel hetzelfde beeld als de longhaarden bij het vorige, intrapulmonaal geïnjiceerde, konijn. Hier waren evenwel, waarschijnlijk doordat de aandoening langer had bestaan, de knobbels grooter, terwijl in de peripherie een aanduiding was van tuberculoide structuur met cellen met groote, lichtgekleurde kernen en vorming van atypische reuscellen. Hier waren bovendien op sommige plaatsen duidelijke myceliumdraden te zien, welke bij de GRAM-WEIGERT-kleuring een blauwe tot zwarte stippeling vertoonden.

De knobbel uit het oor vertoonde uitsluitend banale ontstekingsverschijnselen. Schimmels waren er niet in aantoonbaar.

L. *Vergelijking van de „pseudo-bromurides" met andere blastomycosevormen. Beteekenis van het afwezig zijn van parasieten in de huidlaesies en het overwegen van banale ontstekingsverschijnselen in het histologische beeld.*

In de eerste plaats moest, nu de zekerheid bestond, dat de ziekte van BROCQ, PAUTRIER en FERNET inderdaad een mycose was, nagegaan worden, of deze aandoening soms identiek was met een der overige reeds beschreven mycosen. In de eerste plaats kwam in aanmerking de ziekte van GILCHRIST. Hierbij ontstaan de laesies echter veel langzamer, en niet in zulk een groot aantal tegelijk onder acute verschijnselen. Ook de zoo typische beginlaesies bij de ziekte van BROCQ en zijn medewerkers worden bij de ziekte van GILCHRIST evenmin als bij eenige andere beschreven mycose waargenomen. Bij de ziekte van GILCHRIST is de aandoening veel meer van een verruqueus karakter, zoodat verwisseling met tuberculosis verrucosa of met een epithelioom mogelijk is. Dit is bij de ziekte van BROCQ, PAUTRIER en FERNET niet het geval. Op den duur krijgt de aandoening door de granulaties en de microabscessen in den rand wel een uiterlijk, dat aan de ziekte van GILCHRIST doet denken, doch deze granulaties blijven week en geven geen aanleiding tot een verwisseling met een tuberculosis verrucosa of een epithelioom. Verder ontwikkelen zich bij de ziekte van GILCHRIST niet zoo snel ernstige algemeene verschijnselen. Wat het histologische beeld betreft, vertoont de epitheelhyperplasie met de vorming van diepe strengen wel veel overeenkomst bij beide ziekten. Deze epitheelveranderingen kunnen echter ook bij andere ontstekingsprocessen voorkomen, en verder ontbreken bij de „pseudo-bromurides" reuscellen en parasieten in het histologisch beeld, zoodat ook uit de oppervlakkige overeenkomst in het histologisch beeld niet tot een identiteit van beide ziekten mag worden besloten. Ook de door mij gekweekte schimmel, waarvan verdere bijzonderheden later nog zullen worden besproken, week in vele opzichten af van de beschrijvingen van de parasiet van de ziekte van GILCHRIST.

Nog minder overeenkomst is er met het granuloma coccidioi-

des, zooals uit de beschrijving, die van deze ziekte gegeven werd, blijkt, en waarop ik niet terug wil komen. Bovendien is deze ziekte in Europa nimmer waargenomen.

Ook de chromoblastomycose valt buiten deze beschouwing, terwijl eveneens de lymphangitis epizootica kan worden uitgesloten, ten eerste omdat bij de patiënte de lymphwegen niet aangedaan waren, en in de tweede plaats, omdat, zooals ik van verschillende dierenartsen vernam, deze ziekte ook bij dieren in ons land niet voorkomt.

Uit de van deze ziekten gegeven beschrijvingen volgt, dat ook de histoplasmose en de sporocytose kunnen worden uitgesloten.

Ten einde na te gaan, of er onder de gevallen van „Europeesche" blastomycose een of meer waren beschreven, die overeenkwamen met de ziekte van BROCQ, PAUTRIER en FERNET, moesten al deze gevallen afzonderlijk worden nagegaan, daar ze, zooals reeds werd besproken, te veel onderlinge verschillen vertoonen, om ze als een ziekte-eenheid te beschouwen, en als zoodanig te bestudeeren. Ook hierbij vond ik evenwel geen verwante aandoening, terwijl ook geen der gevonden parasieten met de door mij gekweekte overeenkwam, volgens de beschrijvingen, die er van worden gegeven.

Meer overeenkomst bestaat er tusschen de door mij gevonden parasiet en de parasieten, die DE BEURMANN, GOUGEROT en VAUCHER vonden bij hun „oïdiomycose", en BALZER, GOUGEROT en BURNIER bij de door hen beschreven „parendomycose" en „dermatomycose, veroorzaakt door Mycoderma pulmoneum". Het ziektebeeld en het verloop wijken evenwel, zooals uit de gegeven beschrijving blijkt, belangrijk af van die bij de „pseudo-bromurides".

De mogelijkheid, dat de ziekte tot de sporotrichosen moet worden gerekend, mocht niet worden voorbijgezien, daar bekend is, dat de sporotrichosen zeer polymorph zijn, wat haar klinisch beeld betreft. Bovendien kunnen de sporotrichoseverwekkers soms, zooals reeds werd opgemerkt, voorkomen als gistachtige, door knopvormige uitspruiting zich vermenigvuldigende vormen. Een sporotrichose werd echter uitgesloten, daar de Sporotrichum-schimmels zich gemakkelijk laten kweeken uit het weefsel,

wat bij de bestudeerde ziekte niet het geval was, verder omdat het histologische beeld geen overeenkomst vertoonde, en omdat de gekweekte schimmel ondanks lange observatie en dikwijls overenten nimmer de voor Sporotrichum-soorten kenmerkende eigenschappen ging vertoonen.

De overige vermelde gegeneraliseerde mycosen komen, nóch wat de parasiet, nóch wat het klinisch beeld en het verloop betreft, in aanmerking voor een vergelijking met de ziekte van BROCQ, PAUTRIER en FERNET. Waar gebleken was, dat deze ziekte werd veroorzaakt door een gistachtige schimmel, waarbij de vermeerdering door middel van knopvormige uitspruiting een belangrijke rol speelde, mogen we haar tot de blastomycosen rekenen, en moeten we haar beschouwen als een afzonderlijken vorm van blastomycose, die in vele opzichten afwijkt van wat we bij de verschillende blastomycosevormen gewoonlijk zien. In de eerste plaats wijken de huiderupties, die nog het meest aan de ziekte van GILCHRIST doen denken, door den vorm in het beginstadium, door de wijze, waarop ze zich ontwikkelen en door de uitbreiding ervan, hiervan af, terwijl evenmin een uitwendige gelijkenis bestaat met andere vormen van blastomycose, zooals werd besproken. In de tweede plaats zijn nóch in den etter, nóch in de histologische praeparaten parasieten te zien, terwijl ook door middel van de kultuur of door dierproeven deze niet te vinden zijn in de weefsels of de afscheidingen. Ten derde is de histologische structuur niet tuberculoide. Reuscellen worden niet gevonden. Verschijnselen van banale acute en subacute ontsteking in de cutis beheerschen, naast hyperplasie van het epitheel, het beeld. Oppervlakkig beschouwd zouden de beide laatstgenoemde eigenschappen tegen de diagnose blastomycose kunnen pleiten. Dat men niet een dergelijke conclusie mag trekken, bewijst de kennis, die omtrent de huidtuberculose is verkregen. Ook hier was langen tijd de eisch, die men stelde om de diagnose tuberculose te mogen aannemen: het aantoonbaar zijn van tuberkelbacillen in de laesie óf door het directe onderzoek van etter of weefsel, óf door de kultuur, óf door dierproeven, terwijl verder aan het aanwezig zijn van een tuberculoide structuur met epitheloide-cellen en reuscellen groote waarde

toekomt. Volgens de zoogenaamde biologische wet van LEWANDOWSKY reageert het organisme echter overal, waar microörganismen zich onbeperkt kunnen vermeerderen, met banale ontstekingsverschijnselen, terwijl tuberculoide structuren ontstaan, wanneer de parasieten of haar bestanddeelen onder de inwerking van antilichamen langzaam worden afgebroken. We kunnen dan ook bij andere aandoeningen, zooals syphilitische en mycotische, geheel dezelfde structuur waarnemen als bij tuberculose. Verder is bekend, dat bij de acute haemorrhagische miliairtuberculose der huid bij kleine kinderen, zooals deze werd beschreven door LEINER en SPIELER, ondanks de groote hoeveelheid tuberkelbacillen, die in de weefsels aanwezig is, een tuberculoide structuur geheel ontbreekt, terwijl uitsluitend banale ontstekingsverschijnselen worden gevonden. Onderzoekers als LEWANDOWSKY, J. JADASSOHN, KYRLE en anderen hebben door hun werk het inzicht verruimd in het verband tusschen infectie en histologisch beeld bij de verschillende vormen van huidtuberculose. Zoo weet men thans van meerdere aandoeningen, waarbij zelden of nooit tuberkelbacillen kunnen worden gevonden, dat ze toch tot de huidtuberculosen moeten worden gerekend. Ik bedoel die aandoeningen, welke men samenvat onder den naam tuberculiden, onder welken naam die tuberculeuze huidaandoeningen worden samengevat, waarbij de vondst van tuberkelbacillen gewoonlijk niet gelukt, en waarbij het histologisch beeld zoowel uitsluitend banale of uitsluitend tuberculoide structuur, als alle mogelijke overgangen tusschen beide kan opleveren. De gewoonlijk gehuldigde opvatting is die van JADASSOHN, die de tuberculiden beschouwt als het resultaat van de reactie van een allergische huid op langs den bloedbaan in de huid gedrongen, niet of weinig virulente of gedegenereerde tuberkelbacillen. Onder allergie verstaat JADASSOHN niet alleen een verhoogde gevoeligheid voor de bacillen of hun bestanddeelen, doch, geheel volgens de definitie van V. PIRQUET iedere in quantiteit of in qualiteit veranderde, dus ook verminderde gevoeligheid, en dit is van belang, daar tot de tuberculiden ook een groep behoort welke voorkomt bij menschen wier huid een verminderde gevoeligheid bezit, voor tuberculine zoogenaamd „anergisch" is. Hiertoe behooren

onder anderen de miliaire lupoiden van BOECK en de lupus pernio. Naar analogie zou men dien vorm van allergie, welke zich openbaart door een overgevoeligheid — welke vorm het meest voorkomt, en die dan ook dikwijls alleen wordt beschouwd, wanneer men over allergie spreekt — „hyperergie" kunnen noemen. Nu blijkt, dat in het algemeen een sterke tuberculineovergevoeligheid van de huid voorkomt bij patiënten met tuberculiden, waarbij de banale ontstekingsverschijnselen de overhand hebben, terwijl de miliaire lupoiden en de lupus pernio een sterk overwegen van de tuberculoide structuur vertoonen. Het ligt voor de hand, dat er verband gezocht moet worden tusschen den vorm van allergie en het histologisch beeld van de aandoening. Het is duidelijk, dat de tuberculoide structuren verklaard kunnen worden met behulp van de biologische wet van LEWANDOWSKY. Hier worden ongetwijfeld parasietenbestanddeelen door het lichaam afgebroken en vindt geen vermeerdering van microörganismen plaats. Doch ook bij die tuberculiden, waar de banale ontstekingsverschijnselen worden gevonden, vindt geen vermeerdering, doch een vernietiging der microörganismen en hun bestanddeelen plaats. Het is zeer waarschijnlijk, dat in dit geval de banale ontstekingsverschijnselen moeten worden opgevat als uiting of gevolg van de reactie van de hyperergische huid op de parasieten, welke werking, zooals meerdere auteurs aannemen, opgevat kan worden als de vorming van een of meer giftige stoffen uit het primair niet giftige tuberculine, terwijl de anergie, althans de actieve vorm, welke niet het gevolg is van een kachectischen toestand van den patiënt, verklaard kan worden, doordat de werking van dit secundaire, „hyperergische", toxine op eenige wijze, óf door de vorming van een antistof, óf op een andere manier, wordt geneutraliseerd. Volgens deze theorie, voor welker juistheid vele proeven, onder anderen die van ZINSSER en MÜLLER, HEKMAN, MARTENSTEIN en W. JADASSOHN, pleiten, is dus de anergie secundair aan de „hyperergie" welke laatste weer afhankelijk is van een voorafgaande infectie met tuberkelbacillen.

Wanneer we ons geval van blastomycose vergelijken met de huidtuberculose, dan blijkt, dat dit door het onvindbaar zijn van parasieten, het aanwezig zijn van een sterke „hyperergische"

huidreactie, het snelle ontstaan van de laesies, en de banale ontstekingsverschijnselen, die het histologische beeld beheerschen, een parallel vertoont met den „hyperergischen" vorm van tuberculiden, waartoe speciaal een gedeelte der tot de papulo-necrotische tuberculiden gerekende aandoeningen, de folliclis van BARTHÉLEMY, behoort. Wel zijn er groote verschillen in den ernst van beide aandoeningen, in de uitbreiding en in den algemeenen toestand van den patiënt, die in het algemeen bij de tuberculiden zeer gunstig is, doch dit verschil is slechts gradueel; het is afhankelijk van het verschil in de veroorzakende microörganismen, terwijl waarschijnlijk eveneens het verschil in karakter van den primairen haard van belang is, en betreft niet het mechanisme van het ontstaan van de huidefflorescenties. Ik ben dan ook geneigd, de ziekte van BROCQ, PAUTRIER en FERNET op te vatten als het gevolg van de reactie van een allergische, en wel een „hyperergische", huid op de uit een haard in de inwendige organen afkomstige, en langs den bloedweg daarin gedeponeerde, doode of weinig levenskrachtige, avirulente „blastomyceten" of bestandeelen hiervan. Men zou dan de huiderupties met recht den naam „blastomyciden" kunnen geven, evenals men onder anderen spreekt van tuberculiden, trichophytiden, en microsporiden. In mijn geval was zeer waarschijnlijk de primaire haard aanwezig in de luchtwegen, hoewel ik naar aanleiding van de urineklachten in de anamnese en de vondst van gistachtige microörganismen in de katheterurine aan de mogelijkheid heb gedacht, dat deze haard in de urinewegen moest worden gezocht. In het geval van Dr. GOEDHART was het vrijwel zeker, dat de primaire aandoening in de luchtwegen aanwezig was. Zooals bij de bespreking der verschillende vormen van blastomycose werd vermeld, wordt bij gegeneraliseerde blastomycosen de primaire haard dikwijls in de luchtwegen gevonden. Bij de gevallen, die BROCQ en zijn medewerkers beschrijven, vinden we niets vermeld, dat aan de mogelijkheid van een interne aandoening doet denken, doch het is zeer waarschijnlijk, dat deze laatste weinig symptomen kan geven en tengevolge van den ernstigen algemeenen toestand over het hoofd wordt gezien. Ook in mijn geval bestonden geen ernstige subjectieve symptomen van een longaandoening, en werd

deze eerst toevallig bij een intern onderzoek door een specialist-internist gevonden. Het is vanzelfsprekend niet noodzakelijk, dat de primaire aandoening in de luchtwegen aanwezig is. Deze kan ook elders zijn gezeteld, bijvoorbeeld in het darmkanaal.

Men zou kunnen meenen, dat de door mij opgemerkte sterke „hyperergie" van de huid, parallel gaande met een vrijwel uitsluitend voorkomen van banale ontstekingsverschijnselen, in tegenspraak is met de door RAMEL geconstateerde parallel tusschen histologisch beeld en allergie, namelijk tuberculoide bouw bij overgevoeligheidsreactie van de huid. Deze tegenspraak is echter slechts een schijnbare. Ook hier brengt de kennis, die we bezitten over het verband tusschen histologisch beeld en allergie bij huidtuberculose, meer licht. Schematisch kan men dit verband als volgt voorstellen (LEWANDOWSKY, MARTENSTEIN):

A. Onbeperkte vermeerdering der microörganismen; ontbreken van iederen vorm van allergie; banale ontstekingsverschijnselen.

B. Eerste phase van het immuniteitsproces: ontwikkelde antiparasitaire immuniteit met bacteriolyse; ontstaan van antilichamen, die uit of tezamen met de ontledingsproducten der microörganismen een secundair toxine vormen: „hyperergische" vorm van allergie; banale ontstekingsverschijnselen.

C. Ontstaan van stoffen, die de gevormde secundaire toxinen geheel of gedeeltelijk onschadelijk maken, door ontleding, neutralisatie, of op andere wijze: anergische allergie of actieve anergie; tuberculoide bouw.

Zoowel tusschen A en B als tusschen B en C zijn alle denkbare overgangen mogelijk. Bij de overgang van A naar B zal slechts de overgevoeligheidsreactie in intensiteit toenemen, terwijl het histologische beeld banale ontstekingsverschijnselen blijft vertoonen. Tusschen B en C zijn eveneens verschillende overgangstoestanden mogelijk, waarbij men naast een meer of minder sterke overgevoeligheidsreactie een histologisch beeld vindt, waarin banale ontstekingsverschijnselen gemengd zijn met tuberculoiden bouw. Eerst bij de volkomen anergie, zooals we ze bij de tuberculose zelden aantreffen, en wel speciaal bij de miliaire lupoiden van BOECK, zien we een histologisch

beeld, dat uitsluitend tuberculoiden bouw vertoont. Bij deze beschouwing is stilzwijgend aangenomen, dat het allergisch reactievermogen van de huid overeenkomt met dat van den ziektehaard. Dit is lang niet altijd het geval. Vele waarnemingen pleiten er voor, dat de positieve anergie in den ziektehaard ontstaat, en eerst daarna in de huid aantoonbaar wordt.

Daar in het geval van RAMEL naast een duidelijk tuberculoiden bouw tevens verschijnselen van banale ontsteking, onder anderen plasmacellen en lymphocyten, aanwezig waren, ligt het voor de hand, dat dit gerekend moet worden, te behooren tot de overgangszone van B naar C, evenals de meeste gevallen van tuberculose, waarin dus naast een mengsel van banale ontstekingsverschijnselen en tuberculoiden bouw een meer of minder sterke overgevoeligheidsreactie van de huid voorkomt, terwijl tevens met de mogelijkheid rekening moet worden gehouden, dat de „anergiseering" van den ziektehaard reeds een verder stadium heeft bereikt, dan die van de gezonde huid. De verschijnselen, die RAMEL constateerde, evenals die, welke ik zelf waarnam, uit het zelfde mechanisme verklarend, naar analogie van wat we bij de tuberculose zien, acht ik het meest voor de hand liggend, dat de banale ontstekingsverschijnselen in de aandoening eerder parallel gaan met een overgevoeligheidsreactie („hyperergie"), terwijl juist, evenals bij den lupus pernio en de miliaire lupoiden van BOECK de tuberculoide structuur evenwijdig loopt met een negatieve huidreactie tengevolge van een positieve anergie. Tusschen deze beide uitersten zijn alle overgangen mogelijk. In zooverre wijkt mijn opvatting af van die van RAMEL, die meent, dat de tuberculoide bouw beantwoordt aan een ontstane allergie, doch hieronder uitsluitend verstaat de overgevoeligheidsreactie, terwijl hij de positieve anergie buiten beschouwing laat.

M. *Mycologisch onderzoek van de gekweekte schimmel.*

Of de ziekte van BROCQ, PAUTRIER en FERNET steeds door dezelfde schimmelsoort wordt verwekt, is onmogelijk thans reeds uit te maken, daar mijn geval het eerste is, waarbij een schimmel werd gekweekt. Eerst de mycologische bestudeering van even-

tueel later te observeeren gevallen kan hieromtrent licht verschaffen. Ik was slechts in staat, de eigenschappen van de door mij gekweekte schimmel na te gaan, en te onderzoeken of deze schimmel reeds bekend was als de veroorzaakster van andere ziektebeelden.

Voor de bestudeering van schimmels, met het doel ze in een systeem onder te brengen, zijn meerdere methoden aangegeven. Voor de hooger ontwikkelde schimmelsoorten zijn slechts enkele dezer methoden noodig, om te bepalen, met welke soort men te doen heeft. Voor de „gistachtige" microörganismen moet men evenwel zijn toevlucht nemen tot een zoo groot mogelijk aantal onderzoekingsmethoden, voordat men zich er een inzicht over kan vormen, of men te doen heeft met een der reeds beschreven schimmelsoorten. Wil men aan de bestudeerde schimmel, wanneer blijkt, dat deze nog niet beschreven is, een naam geven, dan dient men zich aan te sluiten bij een der voor de rangschikking dezer microörganismen ontworpen systemen. De klinicus, die zich geen meening wil vormen over de botanische waarde der verschillende indeelingen zal zich het sterkst aangetrokken gevoelen tot een indeeling, die het meest met zijn behoeften rekening houdt, en welke hem in staat stelt, op de eenvoudigste wijze na te gaan, of de schimmel, die hem interesseert, bekend is als veroorzaakster van een bepaald ziektebeeld. Of de redenen, waarom een schimmel gezamenlijk met andere bij een bepaald genus, orde of klasse is ondergebracht, uit een botanisch oogpunt voldoende gerechtvaardigd zijn, doet voor hem minder terzake, al zal hij het uit een wetenschappelijk oogpunt toejuichen, wanneer een classificatie kan worden gevonden, die den botanicus en den nosoloog beide kan bevredigen.

Om de eigenschappen en de vormen van de gekweekte schimmel te bestudeeren, werden de volgende methodes door mij aangewend.

In de eerste plaats was het noodig, na te gaan, of er asci en ascosporen werden gevormd. In de uitstrijkpraeparaten van de kulturen op vaste voedingsbodems en in de aangelegde druppelkulturen waren deze cellen niet te vinden, ook niet in oude kulturen. Daarom werden verschillende kunstgrepen toegepast,

welke LANGERON vermeldt, en wel werden kulturen aangelegd, 1° op gipsblokken, 2° op een armen voedingsbodem (water 100, agar-agar 1, pepton 1, glucose 0,25), 3° op stukken pijpaarde, gedompeld in water 100, pepton 1, glucose 0,25, en 4° op steriel filtreerpapier. De gipsblokken werden bereid door 2 deelen gips te mengen met ¾ deel water. Als vorm diende een PETRI-schaal. Volgens de methode van BEAUVERIE werden deze gipsblokken geplaatst in een grootere PETRI-schaal, waarna zooveel water werd toegevoegd, dat de blokken tot ongeveer halverhoogte hierin gedompeld waren. Het geheel werd dan gesteriliseerd, waarna het kultuurmateriaal op de gipsblokken werd uitgestreken. Voor de kulturen op filtreerpapier werd de methode van SEDGWICK en WILSON gevolgd. Enkele bladen filtreerpapier werden in een PETRI-schaal gelegd op een laagje vochtig hydrophiel gaas. Na sterilisatie werd het kultuurmateriaal op het vochtige filtreerpapier uitgestreken, waarna de schaal in de stoof bij 25° werd geplaatst. Asci zouden zich na twee tot drie dagen moeten vormen. In de ongekleurde of in de met borax-methyleenblauw en volgens GRAM gekleurde uitstrijkpraeparaten werden na de toegepaste kunstgrepen evenmin ascosporen gezien, als in die, welke afkomstig waren van de normaal gebruikelijke voedingsbodems. Daar ascosporen in het algemeen sterk zuurvast zijn, werd verder nog gekleurd met carbolfuchsine. Uitstrijkpraeparaten werden gekleurd volgens de methode van ZIEHL-NEELSEN, die ook voor de kleuring van tuberkelbacillen gebruikelijk is, terwijl ook de sporenkleuring van A. KLEIN werd toegepast. Met geen der beide methoden konden echter ascosporen worden aangetoond.

Op de volgende wijze werden de verdere groeieigenaardigheden van de gekweekte schimmel nagegaan. In de eerste plaats was het van belang, op verschillende voedingsbodems het macroscopische beeld te leeren kennen, hoewel dit voor het bepalen van de soort bij deze lagere schimmelsoorten niet van zooveel belang is, als bij voorbeeld bij de Trichophyton's, de Microsporon's en de Achorion's. Kulturen werden aangelegd op de verschillende suikerhoudende voedingsbodems van SABOURAUD en van PLAUT en verder op die van GRÜTZ, waarin de „peptone granulée de CHASSAING" vervangen is door Pepton „KNOLL", en de

„maltose brute de CHANUT" door „Nervina-Malz" van de firma C. C. CHRISTIANSEN in Flensburg. Verder werden nog kulturen aangelegd op „milieu de conservation" van SABOURAUD (water 100, pepton 3, agar-agar 1,8), op pruimendecoct-agar, op biermoutextract-agar, op aardappel, op wortel, op LÖFFLER-serum, op gewone voedingsgelatine, op biermoutextract-gelatine en op bloed-agar. Als vloeibare voedingsbodems werden nog gebruikt de suikerhoudende voedingsbodems van SABOURAUD zonder agar-agar, pruimendecoct, gistextract, biermoutextract, melk, lakmoeswei, en ascitesvloeistof [1]). De parasiet bleek, evenals andere schimmels, een voorkeur te hebben voor zuur reageerende voedingsbodems, en groeide goed bij laboratoriumtemperatuur en bij 25° in de stoof. In de broedstoof bij 37° kwam de groei tot stilstand. Droogde de kultuur uit, dan was een overenting later niet meer mogelijk. Bij niet uitdrogen was verdere groei mogelijk, wanneer de schimmel weer bij laboratoriumtemperatuur werd geplaatst. Dit verschijnsel is bekend bij andere pathogene schimmels, zooals de sporotrichoseverwekkers, die evencens veel beter bij kamertemperatuur groeien, dan bij 37°.

Wat den macroscopischen vorm betreft, deze was op de verschillende suikerhoudende agar-agar-voedingsbodems, de biermoutextract-agar en de pruimendecoct-agar weinig van elkaar verschillend. Op al deze voedingsbodems groeide de schimmel uitstekend. De meeste onderzoekingen werden gedaan met den glucose-voedingsbodem van SABOURAUD. Bij overenting van een jonge kultuur op een verschen voedingsbodem kreeg men een slijmige, half doorzichtige kolonie, die sterk deed denken aan de primair op de bloedplaat opgekomene. In de buizen liep deze massa de eerste dagen als een druppel naar beneden, zoodat er een slijmige verticale streep op den voedingsbodem ontstond (Fig. 18). Na eenige dagen werd de substantie van de jonge kultuur vaster, glad van oppervlakte. Dikwijls zag men na

Fig. 18. Kultuur van eenige dagen oud op glucose-agar.

[1]) Prof. *Klein* zeg ik hier hartelijk dank voor de bereidwilligheid, waarmee hij steeds die voedingsbodems tot mijn beschikking stelde, waarvan de bereiding in het Dermatologisch Laboratorium niet mogelijk was.

korten tijd aan de randen straalvormige, vlakke uitloopers ontstaan, die zich verder over den voedingsbodem uitbreidden (Fig. 19). Spoedig was de geheele voedingsbodem met een witte tot roomkleurige witte laag bedekt, welke bij het ouder worden steeds meer indroogde, zich rimpelde, vaak tot netvormige figuren, en langzamerhand meer geel van kleur werd, om op sommige plaatsen lichtbruin, of zelfs chocoladebruin te worden, zonder dat de kulturen echter de typische roetkleurige tint aannamen, die men bij S p o r o t r i c h u m-soorten kan aantreffen (Fig. 20 en 21). Vond de overenting plaats van een reeds uitgedroogde kultuur of op een reeds uitdrogenden voedingsbodem, dan was de groei veel minder snel, en ontbrak het eerste slijmige stadium. Dit was echter steeds weer te bereiken, wanneer men in vrij snel tempo eenige keeren achtereenvolgens overentte op een versch bereiden voedingsbodem, of wanneer men een vloeibaren voedingsbodem tusschenschakelde, en van dezen weer op een verschen agar-agar-voedingsbodem overentte. Op „milieu de conservation" was de groei veel slechter. Hier werden nimmer slijmige of vochtige kolonies gezien, doch de kultuur breidde zich van het begin af in alle richtingen gelijkmatig uit, was droog, geel-bruin van kleur, en van talrijke radiaire vouwen voorzien. De rand was scherp begrensd, niet geheel rond. De kultuur bedekte niet de geheele oppervlakte van den voedingsbodem, doch de groei kwam tot stilstand, als de kolonie een middellijn van 2 tot 3 centimeter had bereikt. Op aardappel was de groei ook minder snel, dan op suikerhoudende voedingsbodems. Er ontstond een lichtbruine weeke kolonie, welke niets kenmerkends aanbood. Op wortel was de groei weer iets beter. Hier ontstonden eerst weer

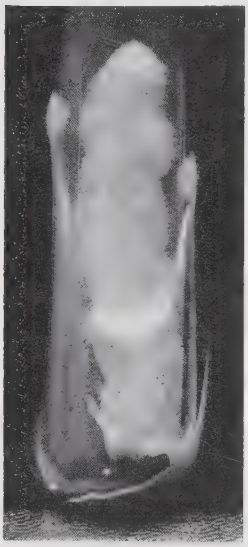

Fig. 19. Iets oudere kulturen op suikerhoudende voedingsbodems. (2 à 3 weken).

de slijmige kolonies, die ook op de glucose-agar werden gezien. Bij ouder worden werden de kulturen weer wit, en droger, om zelfs in de geheel uitgedroogde, dunne rand van den wortel over te gaan in een 1 tot 2 millimeter hoog pluis van luchtmycelium, een groeivorm, welke op andere voedingsbodems niet werd gezien, al kwamen daar wel verheffingen voor op het oppervlak, die

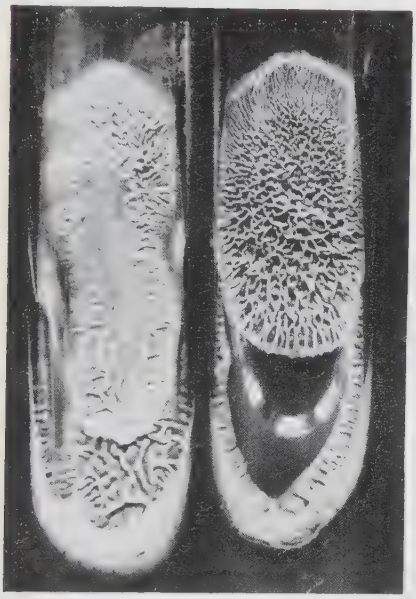

Fig. 20. Twee verschillende groeitypen op glucose-agar volgens *Plaut*, (7 weken oud).

microscopisch bleken te bestaan uit naar boven gerichte myceliumdraden. Deze bleven echter op de agar-voedingsbodems steeds in een soort van bundel (coremiumvorming) aan elkaar gebonden, zoodat geen pluisvorming ontstond. Op LÖFFLER-serum ontstond een vlakke, witte kultuur, die slecht groeide, en geen veranderingen deed ontstaan in den voedingsbodem. De gewone gelatine werd eerst na eenigen tijd geleidelijk tot verweeking gebracht door de schimmel, die slechts langzaam er in groeide, doch de verweeking vond slechts daar plaats, waar de schimmel met den voedingsbodem in directe aanraking was. Snellere groei en meer vervloeiing trad op in de buisjes met

biermoutextract-gelatine. Op bloed-agar (zonder suikertoevoeging) was de groei langzaam. De voedingsbodem werd ter plaatse van de kultuur doorzichtig door haemolyse, terwijl de kolonie licht rose gekleurd werd. Melk werd niet tot stolling

A B C

Fig. 21. 6 à 7 weken oude kulturen: A op 3 % pepton-agar, B en C twee verschillende groei-typen op glucose-agar.

gebracht door de schimmel, die er slecht in groeide. In ascites-vloeistof vond geen, in lakmoeswei slechts geringe groei plaats. De laatste vertoonde eerst na 14 dagen een roode verkleuring, terwijl de niet geënte contrôles in dien tijd niet van kleur veranderden. In de overige vloeibare voedingsbodems groeide de parasiet uitstekend, en liefst aan de oppervlakte, aan den rand van de buis, waar een dikke ring werd gevormd. Een oppervlaktevlies ontstond niet. Alle genoemde macroscopische vormen bleken in elkaar en in den slijmigen vorm over te gaan.

Er was dus wel een sterke polymorphie aanwezig, doch een pleomorphie, zooals bij hoogere dermatophyten, werd ook na langdurig kweeken niet waargenomen.

Ook werden nog gistproeven met de schimmel genomen, en wel volgens de methode van H. E. DURHAM, welke ook door CASTELLANI wordt toegepast, en waarbij een klein reageerbuisje met de opening naar beneden in een grooter buisje wordt geplaatst. Beide zijn gevuld met de vloeistof, waarin het gistvermogen van het microörganisme zal worden bepaald. Bij positief resultaat ontstaat een gasbel in het kleine buisje. Verder werden micro-gistproeven gedaan volgens de methode van LINDNER, waarbij de microörganismen worden geënt in een druppel van de te vergisten vloeistof, welke onder een dekglas in een hol geslepen objectglas is gebracht. Gasvorming blijkt door de vorming van gasbellen onder het dekglas en het opgelicht worden van dit laatste. Volgens eenige onderzoekers geeft de micro-methode soms andere resultaten, dan de macro-methode. Als vloeistoffen gebruikte ik de door CASTELLANI aangewezene en door hem voor het differentieeren van verschillende Monilia-stammen gebruikte, namelijk 1 % waterige pepton-oplossingen, die bovendien van een der volgende koolhydraten eveneens 1 % bevatten: Glucose, laevulose, maltose, galactose, saccharose, lactose, inuline en dextrine. In geen dezer acht vloeistoffen, die zuur reageerden tengevolge van de pepton-toevoeging, en waarin de schimmel over het algemeen goed groeide, kon met een der beide toegepaste methoden gasvorming worden aangetoond, hoewel meerdere malen proeven werden genomen. Met meerdere der vloeistoffen werden positieve resultaten gekregen bij verschillende Monilia-stammen, waarmee ter contrôle dezelfde gistproeven werden genomen.

Van het meeste belang was het, de microscopische eigenaardigheden van de schimmel na te gaan. De waarneming geschiedde in druppelkulturen, in uitstrijkpraeparaten, door den glaswand der groote kultuurbuizen heen, in coupes van macrokulturen en in praeparaten van kulturen op het droge objectglas. Bij het aanleggen van druppelkulturen ging ik als volgt te werk: Een objectglas werd goed schoon gemaakt en geflambeerd. Daarna werd een glazen ring een kort oogenblik in een

gasvlam gehouden met een pincet, en gedompeld in het volgende mengsel: vaseline 200, paraffine (smeltpunt 55°) 10. Deze substantie smolt, waarna het aldus bevochtigde warme ringetje op het objectglas werd gedrukt. Bij het afkoelen stolde het vetmengsel weer, en was de glazen ring voldoende stevig aan het objectglas gehecht. Een dekglas van 26 bij 26 millimeter, dat tevoren niet was ontvet, werd goed schoongewreven met een zacht doekje, en daarna met een CORNET'sche pincet gevat. Dit dekglas werd daarna even in een spiritusvlammetje geflambeerd, en met de geflambeerde kant naar boven in de pincet op tafel geplaatst. Met een steriel PASTEUR'sch pipetje werd daarna in het midden van het dekglas een kleine druppel van de steriele voedingsvloeistof geplaatst, en hierin werd weer een kleine hoeveelheid van het te onderzoeken kultuurmateriaal geënt. Door middel van een warme koperen staaf werd een laagje van het boven genoemde vaseline-paraffine-mengsel op den bovenkant van den glazen ring gestreken en hierop werd het dekglas vlug geplaatst met de druppel naar beneden, waarbij door snel omdraaien werd gezorgd, dat de druppel, die met opzet niet te groot werd gekozen, niet naar den kant kon afvloeien. Deze techniek is een combinatie van aanwijzingen, die te vinden zijn bij SABOURAUD, MUYS (proefschrift van PAPEGAAY) en LANGERON. SABOURAUD gebruikt eveneens glazen ringen, liefst van 16 millimeter uitwendige doorsnede, 10 millimeter hoogte, en 3 millimeter dikte. Ook LANGERON, die de methode van VAN TIEGHEM en LE MONNIER volgt, gebruikt glazen ringen. MUYS daarentegen gebruikt vierkante kamertjes, met zijwanden van vernikkeld koper, van binnen 15 bij 15 millimeter, van buiten 20 bij 20 millimeter, en 4 millimeter hoog. Ik heb deze metalen kamertjes ook gebruikt, doch vond de hoogte iets gering, zoodat ik het voor mogelijk hield, dat de hoeveelheid aanwezige lucht op den duur te gering zou zijn, en bovendien vreesde ik, dat mogelijk aanwezige metaalzouten den groei der microörganismen zou tegengaan. Ik gebruikte daarom glazen ringen van 19 millimeter binnendoorsnede, 15 millimeter hoogte en 2 millimeter dikte, volkomen recht afgeslepen, zoodat ze goed aansloten aan dek- en objectglas. De firma MARIUS te Utrecht, die me deze ringen leverde, gebruikte hiervoor een glassoort, welke tegen verwar-

men bestand was, zoodat ik niet het bezwaar ondervond, dat PAPEGAAY van de ringen vermeldt, namelijk dat ze bij het flambeeren vaak barsten. SABOURAUD brengt de druppelkultuur aan op een tweede objectglas. Evenals MUYS gebruikte ik een dekglas, zooals eveneens LANGERON aanraadt, om de kultuur ook met sterkere vergrootingen waar te nemen. Het vetmengsel, waarmee de kamertjes gekit werden, is afkomstig van MUYS. SABOURAUD gebruikt hiervoor paraffine, doch dit achtte ik minder geschikt, omdat het spoedig barsten vertoont, zoodat de druppel uitdroogt. Lanoline, zooals LANGERON aanraadt, probeerde ik ook, doch door het vocht absorbeerend vermogen van dit vet bleek de druppel eveneens langzaam uit te drogen, doordat de in het kamertje uit de druppel gevormde waterdamp steeds opnieuw door de lanoline werd opgenomen, zooals de veranderingen in kleur en doorschijnendheid van dit vetlaagje aantoonden. MUYS steriliseert de kamertjes niet, doch smeert ze in met een mengsel van vaseline 35 en paraffinum liquidum 100. Ik paste dit ook wel toe, doch flambeeren van het ringetje en van het objectglas vond ik gemakkelijker. SABOURAUD en LANGERON plaatsen beide het glas, dat de druppelkultuur zal dragen, met de geflambeerde zijde naar beneden. Ik vond het evenwel gemakkelijker, het glas, evenals MUYS dit doet, met den sterielen kant naar boven te leggen, daar het technisch moeilijk bleek, de druppel steriel aan den onderkant van het glas aan te brengen. De steriliteit der kulturen bleek door mijn methode niet te lijden. Ter meerdere zekerheid werden alle werkzaamheden steeds uitgevoerd in de directe nabijheid van een brandende glasvlam, om te verhinderen, dat schimmelsporen of andere eventueele verontreinigende microörganismen uit de lucht op de dekglazen zouden vallen. Verhinderd moest worden, dat de druppel indroogde doordat water tegen het onderste objectglas of tegen den wand van het kamertje condenseerde. Dit werd verhinderd, door te zorgen, dat het objectglas niet op een koude onderlaag werd geplaatst, terwijl de omgevende lucht in het laboratorium warm was. Plaatsen in de broedstoof bij 25° bleek heel goed te voldoen, doch niet het plaatsen op een glazen plaat in het laboratorium. Ik vond het niet gewenscht, zooals MUYS doet, op den bodem van het kamertje eenige druppels

als zoogenaamde verdampingsdruppels te brengen. Wanneer alle genoemde voorzorgen werden genomen, dat de voedingsdruppel niet uit kon drogen, waren deze druppels niet noodig, terwijl ze zelfs schadelijk bleken, doordat ze tegen het dekglas condenseerden, en zoo den voedingsdruppel vergrootten, de concentratie verminderden en den druppel deden uitloopen naar den kant toe.

Het vervaardigen van coupes van de macrokulturen geschiedde volgens de methode van LANGERON. Het materiaal werd gefixeerd, door in het kultuurbuisje vloeistof van DUBOSCQ-BRASIL te gieten. Deze vloeistof, die ook alcoholische BOUIN, vloeistof van BOUIN-DUBOSCQ , of vloeistof van BRASIL wordt genoemd, wordt bereid op het oogenblik van gebruik, door 150 cM^3. alcohol van 80 %, waarin 1 gram picrinezuur is opgelost, te mengen met 60 cM^3. formol 40 % en 15 cM^3. ijsazijn. Gedurende drie dagen werd gefixeerd. Daarna werd de geheele kultuur met de omringende voedingsbodem gedompeld in alcohol 90 %. Na uitwasschen werd het materiaal ontwaterd in absolute alcohol, geimpregneerd met cederhoutolie, en volgens de gewone methoden ingesloten in paraffine, waarna de coupes konden worden gesneden en op de gewone wijze gekleurd.

De methode, schimmels te laten groeien op een droog dekglas, om ze zoo te bestudeeren, is afkomstig van GOUGEROT, die ze voor de bestudeering der S p o r o t r i c h u m's toepaste. In een schijf van kurk worden drie groeven gesneden, die samen een gelijkzijdigen driehoek vormen, waarvan de zijden een lengte hebben, die overeenkomt met de breedte van een objectglas. In deze drie groeven worden drie paren dekglazen gestoken, die dus samen een driezijdig prisma vormen. De kurken schijf wordt daarna in een cylindrische glazen kolf geplaatst, welke met glucose-pepton-water zoover is gevuld, dat de onderkant der objectglazen in de vloeistof staat. De kolf wordt met een steriele wattenprop afgesloten en het geheel wordt den autoclaaf bij 120° gesteriliseerd. Voordat de schimmel op de objectglazen wordt geënt, worden deze bevochtigd door de kolf scheef te houden, terwijl men zorg draagt, dat de afsluitende wattenprop droog blijft. Met den platinadraad wordt daarna het te enten materiaal op de objectglazen uitgestreken. De S p o r o t r i c h u m-schimmels

ontwikkelen zich daarna voorspoedig op de weer drogende object-glazen. Deze methode heb ik op dezelfde wijze voor mijn schimmel trachten toe te passen, echter met niet voldoende resultaat, daar de door mij gekweekte parasiet veel minder krachtig groeit, dan de Sporotrichum-soorten. De groei kwam dan ook zeer spoedig tot stilstand. Bij microscopisch onderzoek bleken zich stervormige koloniën ontwikkeld te hebben, die echter weinig gedifferentieerde groeivormen en geen of slechts rudimentaire myceliumvorming vertoonden (Fig. 22). Ik paste daarom de methode in gewijzigden vorm toe. Objectglazen werden met een glassnijder afgesneden, totdat ze zoo smal waren, dat ze in een gewone kultuurbuis konden worden gebracht. Daarna werden ze geflambeerd en door middel van een steriel pincet in buisjes gebracht, welke met scheeve glucose-pepton-agar waren gevuld, zoo, dat ze loodrecht in den voedingsbodem stonden. Deze laatste werd daarna aan de eene zijde van het objectglas beënt met de schimmel. Deze kwam dus eerst op de agar-agar goed tot ontwikkeling en zond daarna meeliumdraden uit over het objectglas. Na eenige weken werd dit weer uit het buisje verwijderd, waarna het microscopisch onderzoek van het op deze wijze verkregen praeparaat in ongekleurden of gekleurden toestand kon plaats vinden.

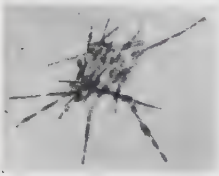

Fig. 22.
Stervormige kolonie op een droog-glas-kultuur volgens de origineele methode van *Gougerot*.

De druppelkulturen gaven het volgende te zien. Een beënte druppel maltose-pepton-water volgens SABOURAUD was den volgenden dag reeds geheel troebel door den groei der cellen. Deze waren ovaal van vorm, 4 tot 5 μ breed, en 10 tot 15 μ lang, en vertoonden talrijke spruitvormen. Hier en daar bleven de jonge cellen aan het uiteinde der moedercel liggen, zoodat ketens van vier

Fig. 23.
3 dagen oude druppelcultuur in maltose-pepton-water, ongekleurd.

tot vijf of meer cellen werden gezien (pseudo-conidiën; Fig. 23). Naast voortplanting door middel van spruitvorming werd ook een vermeerdering door deeling waargenomen, namelijk in de kulturen op gipsblokken. Hier werd meerdere malen de vorming van een tusschenschot in de breedte van een cel gezien, waarna deeling plaats vond. Soms werd aan een cel tegelijkertijd deeling en knopvorming waargenomen (Fig. 24). In de cellen waren vaak een of twee sterk lichtbrekende puntjes te zien. Na twee dagen waren rudimentaire myceliumdraden, ongeveer 4 μ dik, zichtbaar, ontspruitende uit een cel aan een of aan beide uiteinden. Soms waren ook twee knopvormige uitspruitingen of rudimentaire myceliumdraden aan één uiteinde aanwezig. De nieuwgevormde myceliumdraden vertoonden dikwijls een sterke kromming, zoodat ze den vorm vertoonden van een letter C, een U, een hoefijzer, of soms zelfs van een spiraal met één winding. Na een week waren er meerdere cellen zichtbaar, die aan de beide uiteinden haltervormig waren gezwollen. In deze verdikkingen waren ovale tot ronde, scherp begrensde gedeelten aanwezig, die aan vacuolen deden denken (Fig. 25). Ze waren, evenals de sterk lichtbrekende puntjes in de jonge cellen, sterk lichtgevend bij iets te hooge instelling van den microscoop, en bevatten geen deeltjes, welke in moleculaire beweging waren. Ze werden daarom voor druppels van een lipoide stof gehouden, waarmee de resultaten van de kleurmethodes overeen kwamen, daar ze niet konden worden gekleurd met borax-mytheleen-blauw, volgens GRAM, of met carbol-fuchsine, ook niet na verwarming, terwijl ze geel tot oranje gekleurd werden met Soedan III. De kleinste bolletjes waren het sterkst licht-

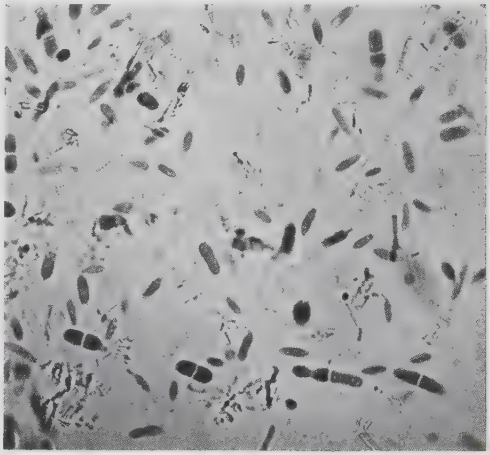

Fig. 24. 3 dagen oude kultuur op gipsblok. Katoenblauw-lactophenol.

brekend, en kleurden zich het best met Soedan III. Ook in het smalle celgedeelte, dat in de haltervormige cellen de bolvormige uiteinden verbond, en in de myceliumdraden werden lipoiedbolletjes waargenomen. In oudere kulturen werden herhaaldelijk „schimmen" van cellen gezien, d.w.z. cellen, waarvan de inhoud zich niet meer kleurde, zoodat alleen de wand nog zichtbaar was. Ook in deze cellen konden gewoonlijk nog een tweetal kleine, sterk lichtbrekende lipoiedbolletjes worden aangetoond. Geen wonder, dat ze ook buiten de cellen in het praeparaat werden gevonden. Het is van belang, het voorkomen van deze lipoiedbolletjes bij gistachtige microörganismen te kennen, daar een onervaren onderzoeker licht kan meenen, asci met ascosporen voor zich te hebben. Door de genoemde kleurmethoden toe te passen kan men echter aan deze dwaling ontkomen. Dat het geen ascosporen waren, volgt ook uit het feit, dat het dikwijls niet gelukte, een overenting te verkrijgen van een oude kultuur, hoewel bij microscopisch onderzoek in het overgeënte

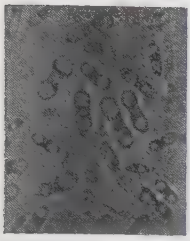

Fig. 25. Haltervormig gezwollen cellen in een 9 dagen oude druppelcultuur in 1 % peptonen 1/4 % glucose-water. Ongekleurd.

Fig. 26. Lipoiedbolletjes in de cellen. Ongekleurd.

materiaal meerdere van de beschreven bolletjes aanwezig bleken.

Wat de verdere chemie van den celinhoud betreft, zoo kon in meerdere cellen en myceliumdraden volutine worden

aangetoond, in vele cellen aan de beide uiteinden gelegen. Volutine is volgens het leerboek van HEIM waarschijnlijk een nucleinezuurverbinding. Ik kon het aantoonen met de volgende, bij HEIM vermelde methode: Kleuren van het in de vlam gefixeerde uitstrijkmateriaal met 1 deel verzadigde alcoholische methyleenblauwoplossing op 10 deelen gedestilleerd water, waarbij het volutine donkerblauw wordt gekleurd. Na afzuigen van de kleurstofoplossing jood-joodkali opgieten, waarbij het volutine zwart, en de rest bruin gekleurd wordt. Daarna dit laatste ontkleuren met een 5 % natriumcarbonaatoplossing, waarbij het volutine zwart blijft, en eerst veel later wordt ontkleurd. Enkele zeer groote cellen met dikken wand, welke geheel gevuld waren met volutine, werden gezien. Deze zijn waarschijnlijk op te vatten als „Dauerzellen" van LINDNER. Hiervan te onderscheiden waren andere groote cellen, die gevuld waren met een lipoide stof, en die uit de genoemde haltervormige cellen bleken te ontstaan, doordat de ronde zwellingen aan de uiteinden dier cellen nog sterker aanzwollen, zoodat de cel na tien tot twaalf dagen uiteenviel in twee ronde sterk lichtbrekende bollen, die nog slechts met een dun draadje aan elkaar waren verbonden. Later werden deze ronde bollen niet meer steeds paarsgewijs, doch ook afzonderlijk aangetroffen (Fig. 28). Verder werden in kulturen van ± 14 dagen dunne, weinig vertakte myceliumdraden aangetroffen, echter in gering aantal, en zonder eenige wijze van sporenvorming. De vorming van mycelium bleek eerder tot stand te komen op armere of uitdrogende voedingsbodems. Zoo werd in het condensatiewater der buizen steeds

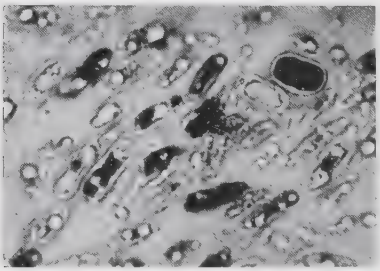

Fig. 27. Lipoiedbolletjes en volutine in de cellen.

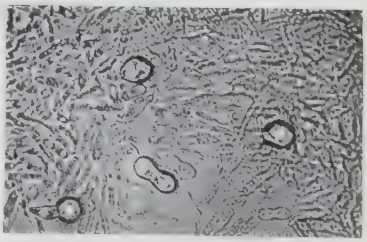

Fig. 28. Vorming van sterk lichtbrekende, bolronde cellen. Ongekleurd.

sterke myceliumvorming aangetroffen. Eveneens werd in kamertjes, die niet goed luchtdicht waren afgesloten, meer myceliumvorming gezien. Ook bij enten in gedestilleerd water werden uit de cellen myceliumdraden gevormd, ongeveer 2 μ breed, en met lengten van 100 tot 150 μ. In deze myceliumdraden, die vrij veel dendritische vertakkingen vertoonden, bestond een sterke migratie van het protoplasma, zoodat dit gewoonlijk uitsluitend aan de uiteinden aanwezig was, en de rest der draden nog slechts als een schim werd gezien, onkleurbaar, alleen lichtbrekend en zoodoende

Fig. 29. Begin van myceliumvorming in een uitstrijkpraeparaat van een kultuur op glucose-agar.

talrijke septa vertoonend, op afstanden van ongeveer 10 μ van elkaar. Ook in de uitstrijkpraeparaten, vervaardigd van de macrokulturen, werden talrijke myceliumdraden gezien (Fig. 29). Ook in deze draden konden door kleuring met Soedan III vet- of lipoiedbolletjes worden aangetoond. De donkerbruine tint van sommige gedeelten bleek te worden veroorzaakt door dunne, vrij lange cellen aan de myceliumuiteinden, welke omgeven waren door een vrij dikken wand, welke een geel tot bruin pigment bevatte. Waarschijnlijk waren deze cellen op te vatten als terminale chlamydosporen. Sporenvorming kon ook in deze praeparaten overigens niet worden nagegaan. Omtrent dit laatste verschaften de andere onderzoekingsmethoden meer licht. Bij observatie door den glaswand van een macrokultuur heen werden tegen het glas dezelfde schimmen van dunne myceliumdraden gezien, als boven reeds werden beschreven als vondst in sommige druppelkulturen. Ze vertoonden de zelfde septa en vertakkingen, en tevens de

protoplasmaophooping in de uiteinden, die niet de beschreven wandverdikkingen vertoonden, en dus niet als chlamydosporen konden worden aangezien (Fig. 30). Dergelijke protoplasmaophoopingen waren eveneens te zien in de uiteinden der myceliumdraden, welke zich hadden gevormd op of in den

Fig. 30. Mycelium met septa en met protoplasmamigratie naar de uiteinden toe, gefotografeerd door den glaswand van een kultuurbuis.

uitgedroogden dunnen uitlooper van den scheeven voedingsbodem. Waarschijnlijk doordat de voeding hier ondanks den uitgedroogden toestand van den voedingsbodem toch nog beter was dan op den glaswand, waren de draden hier echter dikker. Bij verdere observatie van deze gedeelten bleek, dat het protoplasma van deze draadgedeelten in talrijke even lang als breede gedeedten uiteenviel,welke daarna neiging vertoonden, zich af te ronden. Zoodoende ontstonden aan het uiteinde of ook wel in het verloop der myceliumdraden rijen sporen, welke ontstaan waren door uiteenvallen van de draad, en niet door uitspruiting. Dit is dus een typisch voorbeeld van arthrosporenvorming (Fig. 31). Overenting van deze arthrosporen gaf kultu-

ren, die in niets afweken van de kulturen, welke ontstonden door overenting van andere gedeelten van een kultuur. Ook in de

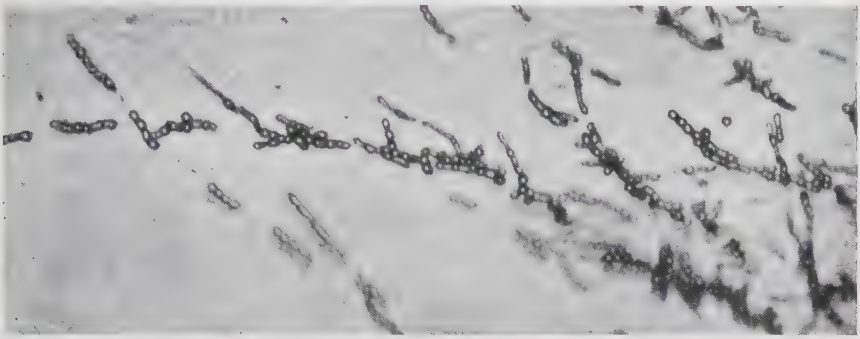

Fig. 31. Mycelium met arthrosporenvorming aan het uiteinde en in het midden der draden. Groei op het uitgedroogde bovenste deel van den voedingsbodem, gefotografeerd door dit gedeelte en den glaswand van de buis.

coupes van macrokulturen werd de vorming van arthrosporen gezien, en wel uitsluitend in de zelfde uitgedroogde gedeelten van den voedingsbodem, terwijl de draden hier evenwijdig aan de oppervlakte liepen (Fig. 32). In de andere gedeelten werd eveneens vorming van myceliumdraden waargenomen. Deze

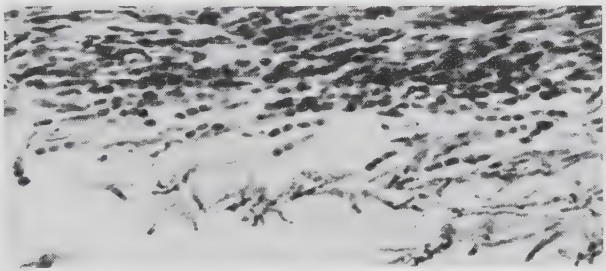

Fig. 32. Coupe van een kultuur op het uitgedroogde gedeelte van een voedingsbodem. Arthrosporenvorming. Katoenblauw-lactophenol.

groeiden loodrecht in den voedingsbodem op, doch vertoonden geen sporenvorming (Fig. 33). Ook in de praeparaten van kulturen op het droge dekglas volgens de door mij gewijzigde methode

werd dezelfde arthrosporenvorming in het verloop of aan de uiteinden der myceliumdraden gezien (Fig. 35). De arthrosporen

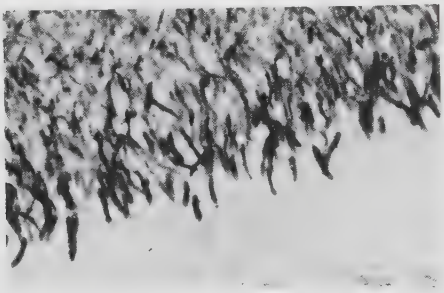

Fig. 33. Coupe van een kultuur op het niet uitgedroogde deel van den voedingsbodem in het midden van de buis. *Gram*-fuchsine.

Fig. 34. Droog-glas-kultuur volgens de gewijzigde methode. Begin van myceliumvorming. Katoenblauw-lactophenol.

waren 7 tot 8 μ dik, de verwelkte draden 5 μ. Op het droge dekglas werden verder nog terminale chlamydosporen gezien, even-

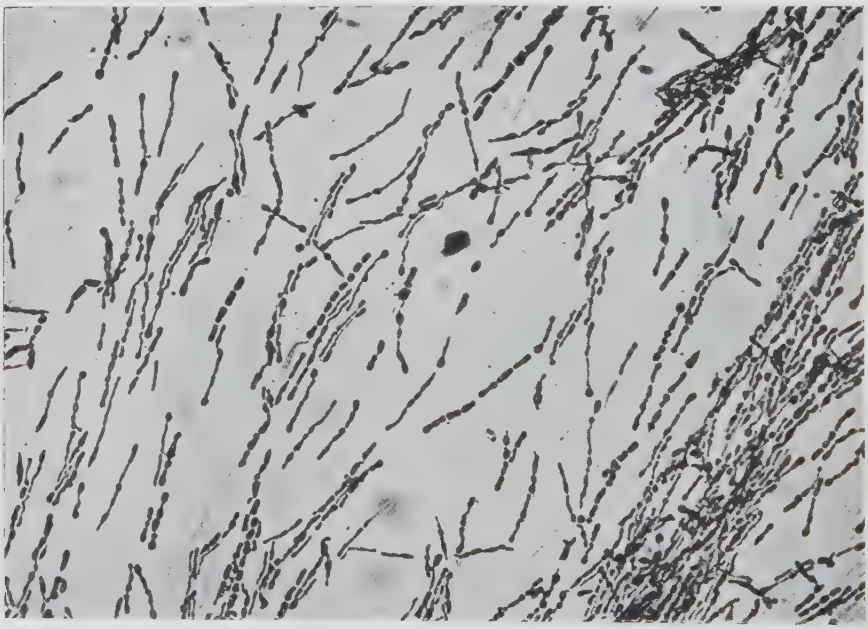

Fig. 35. Droog-glas-kultuur volgens de gewijzigde methode. Volwassen kultuur met arthrosporen in het verloop der draden. Katoenblauw-lactophenol.

eens ontstaan na protoplasmamigratie. Deze chlamydosporen waren ovaal, spoel-, ei-, of peervormig, iets dikker dan de arthrosporen, met een dikken wand, welke een geelachtig pigment bevatte. Soms was het protoplasma door een tusschenschot verdeeld, zoodat een tweekamerige spoel ontstond (Fig. 36). Deze organen deden sterk denken aan de terminale chlamydosporen, welke bij hoogere schimmels, zooals sommige Trichophyton's en Microsporon's, worden gezien en welke voor een gedeelte bekend zijn onder den naam van meerkamerige spoelen („fuseaux multiloculaires"). De resultaten van dit geheele onderzoek pleiten dus mijns inziens ten zeerste er voor, dat in het algemeen de gistachtige schimmels slechts een ontwikkelingsvorm zijn van hoogere schimmels, zooals ook PLAUT aanneemt, dat bij de Monilia's het geval is. Het is eveneens bekend, dat gistachtige vormen bij Sporotrichum-soorten kunnen voorkomen. De beste methode om de verschillende praeparaten te observeeren, vond ik, ze te monteeren in lactophenol van AMMAN, welke methode in Frankrijk zeer gebruikelijk is, en die ik leerde kennen in het laboratorium van PAUTRIER te Straatsburg. De samenstelling van deze vloeistof, zooals AMMAN ze in 1896 aangaf, is als volgt: chemisch zuiver carbolzuur 1 gram, melkzuur 1 gram, glycerine 2 gram, gedestilleerd water 1 gram. Te bewaren in een bruin fleschje. Volgens LANGERON is van deze vloeistof de brekingsindex ($n = 1,44$) zoodanig, dat hij de observatie van fijne détails mogelijk maakt, welke gewoonlijk in andere monteeringsmiddelen verdwijnen. Wanneer men ½% katoenblauw („bleu coton") aan de lactophenol toevoegt, verkrijgt men tevens een kleuring, die niets te wenschen overlaat. De praeparaten vertoonen op deze wijze niet de minste schrompeling of zwelling. Ook de paraffinecoupes schrompelen niet, zooals met de gewone kleurmethoden en insluiting in Canada-balsem. Trouwens ook de andere praeparaten vertoonden schrompeling met deze laatste methodes, zoodat ik geloof, dat de voornaamste reden van deze schrompelings-

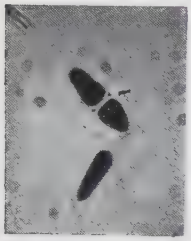

Fig. 36. Terminale chlamydosporen in een droog-glas-kultuur volgens de gewijzigde methode.

verschijnselen bij paraffinecoupes in het algemeen niet gezocht moet worden in de techniek van de paraffinecoupe op zich zelf, maar in de bewerkingen die de coupes bij het kleuren en het insluiten ondergaan, waarbij het materiaal zijn steun heeft verloren, doordat het steunmateriaal (paraffine) is verwijderd, vóórdat tot de kleuring wordt overgegaan.

N. *Indeeling van de schimmel en naamgeving.*

Na de verrichte mycologische onderzoekingen kon getracht worden, de schimmel in een systeem onder te brengen. Veel pleitte er voor, om het systeem van CASTELLANI te volgen, daar deze zeer bijzondere studiën over het genus Monilia heeft verricht, en, zooals we reeds zagen, mijn schimmel door het afwezig zijn van asci en het aanwezig zijn van mycelium kon worden ondergebracht bij de schimmels, die volgens dezen auteur tot dit genus behooren of er mee verwant zijn. Het systeem van CASTELLANI volgende, moet de schimmel ondergebracht worden bij de klasse der Fungi imperfecti, onderklasse der Hyphales (Hyphomycetes), welke gekenmerkt is door een van septa voorzien mycelium en het afwezig zijn van asci. De verdere indeeling is: orde der Thallosporales (myceliumdraden meer dan 1 μ in doorsnee; vermeerdering door thallosporen). Deze orde wordt door CASTELLANI weer onderverdeeld in twee onderorden, namelijk die der Blastosporineae, waarbij de vermeerdering geschiedt door blastosporen, en die der Arthrosporineae, waarbij de voortplanting plaats vindt door de vorming van arthrosporen. Tot de eerste onderorde behoort onder anderen de familie der Oosporaceae SACCARDO, welke de genera Oospora WALLROTH, Monilia PERSOON, en Oidium LINK bevat, terwijl de auteur er den laatsten tijd tevens zijn nieuwe genus Blastomycoides CASTELLANI, 1926, bij onderbrengt. Tot de Arthrosporineae behooren volgens CASTELLANI slechts drie voor menschen pathogene genera, namelijk Trichosporum BEHREND, Madurella BRUMPT, en Indiella BRUMPT. Bij de keuze tusschen deze beide onderorden deden zich de eerste moeilijkheden voor, daar bij mijn schimmel naast blastosporen-

vorming ook arthrosporenvorming voorkwam, en er voor een dergelijke groep van schimmels in het systeem van CASTELLANI geen plaats is. Zou men over de moeilijkheid heenstappende de schimmel bij de Blastosporineae indeelen, dan kwam als verdere indeeling de familie der Oosporaceae in aanmerking, welke gekenmerkt is, doordat er myceliumdraden bij voorkomen, welke lang kunnen zijn, of weinig verschillend van de sporen, welke typisch in ketens zijn gerangschikt. Verder zouden dan de genera Monilia en Oidium uitsluitend nog in aanmerking komen. welke beide als gezamenlijk kenmerk hebben, dat de hyphae niet dun zijn, en dikwijls lang en vertakt, in tegenstelling met de genera Oospora en Malbranchea, waarbij de hyphae dun zijn, kort, enkelvoudig, of vrijwel enkelvoudig. Bij de keuze tusschen de genera Monilia PERSOON en Oidium LINK begonnen de moeilijkheden opnieuw. Van het genus Monilia worden, zooals reeds eerder werd opgemerkt, meerdere uiteenloopende definities gegeven. CASTELLANI geeft bij de beschrijving van het genus Monilia onder anderen als een der voornaamste kenmerken op, dat glucose totaal vergist wordt onder gasvorming, terwijl talrijke spruitvormen in de kulturen worden gezien. Van Oidium geeft hij op, dat geen gas wordt gevormd, terwijl in de kulturen spruitvormen slechts zelden worden aangetroffen. Mijn schimmel vormde uit glucose of uit andere koolhydraten geen gas, zooals reeds werd medegedeeld, terwijl in de kulturen, althans de jongere, talrijke spruitvormen werden gezien, zoodat de keuze tusschen beide genera zeer bezwaarlijk was, te meer, daar de overige kenmerken vrij vaag zijn. Nu rekent CASTELLANI zelf wel enkele schimmels, welke geen gas vormen in een der suikers, tot het genus Monilia, en wel tot de Zeylanica-groep, doch deze indeeling kon me niet bevredigen, temeer niet, waar ik de vorming van arthrosporen bij mijn schimmel voor een belangrijke kenmerkende eigenschap hield, welke de schimmel als een overgang tusschen de Arthrosporineae en de Blastosporineae deden kennen, waarmee in het systeem van CASTELLANI geen rekening wordt gehouden. Het zelfde bezwaar heeft de indeeling van VUILLEMIN, welke door BRUMPT

wordt gevolgd, en die tot zoover met die van CASTELLANI evenwijdig loopt. Ook hier worden de „Thallosporés" onderverdeeld in „Arthrosporés" en „Blastosporés". VUILLEMIN rekent echter tot de eerste groep behalve de drie door CASTELLANI genoemde genera ook nog het genus Mycoderma PERSOON. Dit genus heeft als kenmerken: een van septa voorzien mycelium, arthrosporen, en de vorming van een oppervlaktevlies op vloeibare voedingsbodems. Spruitvormen kunnen er trouwens eveneens bij worden waargenomen, zooals blijkt uit het feit, dat de schimmel, die door DE BEURMANN, GOUGEROT en VAUCHER werd beschreven als Oidium cutaneum, en bij welke schimmel gistachtige spruitvormen voorkomen, door VUILLEMIN als Mycoderma cutaneum tot het genus Mycoderma wordt gerekend. Dit genus kwam dan ook het meeste in aanmerking, om mijn schimmel in onder te brengen, was het niet, dat het feit dat deze geen oppervlaktevlies vormde op vloeibare voedingsbodems, me hiervan terughield. Mijn aandacht viel op de onderzoekingen van OTA, die in het laboratorium van BUSCHKE meerdere gistachtige parasieten bestudeerde, teneinde te komen tot een bevredigende indeeling. OTA heeft opgemerkt, dat eenige schimmels, welke door sommige onderzoekers tot het genus Monilia worden gerekend, eenige afwijkingen vertoonen van het Monilia-type, doordat naast de blastosporenvorming ook arthrosporenvorming wordt gevonden. Hij gevoelt voor deze groep, waartoe blijkens mijn onderzoekingen ook de door mij gekweekte schimmel behoort, en welke groep een overgang vormt tusschen de Arthrosporineae (Arthrosporaceae) en de Blastosporineae (Blastosporaceae), de behoefte, een nieuw genus te scheppen, waaraan hij in 1924 den naam Parendomyces GOUGEROT gaf. Dit genus was door GOUGEROT in 1911 provisorisch geschapen om de parasiet van de door dezen auteur tezamen met BALZER en BURNIER beschreven „parendomycose", Parendomyces balzeri, onder te brengen, zooals bij de bespreking van dezen vorm van blastomycose reeds werd medegedeeld. OTA deelde het genus Parendomyces in bij de Arthrosporaceae. Zooals reeds werd besproken, heeft

OTA twee jaar later dit genus vervangen door het genus Trichosporum, waarbij reeds de parasieten van de trichosporie behoorden. Behalve Parendomyces balzeri bestudeerde OTA in 1924 nog een andere schimmel welke hij tot dit genus rekende, namelijk Parendomyces rugosus, welke tevoren bekend was als Monilia of Hemispora rugosa CASTELLANI. Deze schimmel wordt door VUILLEMIN tot het genus Hemispora VUILLEMIN gerekend, van welk genus de voornaamste kenmerken werden vermeld bij de beschrijving der hemisporose. Deze indeeling is niet logisch, daar, zooals POLLACCI en NANNIZZI aangeven, deze schimmel niet voldoet aan de definitie voor het genus Hemispora, daar ze geen echte proto- en deuteroconidia vertoont.

OTA deelde in de zelfde publicatie mede, nog niet in staat te zijn, Parendomyces asteroides RISCHIN systematisch in zijn systeem onder te brengen. Deze schimmel werd door RISCHIN gekweekt uit een baardaandoening, die sterk geleek op een diepe trichophytie. De naam Parendomyces werd reeds genoemd in 1909 door QUEYRAT en LAROCHE, die in een geval van metrovaginitis pseudo-membranacea een schimmel vonden, welke ze Parendomyces albus noemden. RISCHIN geeft van zijn schimmel niet een zeer volledige beschrijving. Hij vermeldt, dat de kultuur onder anderen bestond uit gistachtige cellen, myceliumdraden en endosporen, en dat ze veel gelijkenis vertoonde met Parendomyces balzeri, zoowel macroscopisch als microscopisch, hoewel in beide opzichten ook weer duidelijke verschillen bestonden. Zoo nam RISCHIN microscopisch waar, dat bij zijn schimmel de myceliumdraden radiair in alle richtingen groeiden, aan welk verschijnsel ze haar naam heeft te danken, terwijl bij Parendomyces balzeri de myceliumvorming in één richting plaats vindt. Ook vertoont Parendomyces balzeri meerdere vertakkingen, terwijl Parendomyces asteroides bijna geen vertakkingen heeft. Bovendien zijn de myceliumdraden bij de schimmel van BALZER, GOUGEROT en BURNIER veel fijner, dan bij die van RISCHIN. Volgens OTA, die in 1926 de schimmel onderzocht, waarbij hij tot de overtuiging kwam, dat ze identiek is met

Mycoderma cutaneum, vergist ze geen glucose, maltose, saccharose of laevulose. Er worden spruitvormen, myceliumdraden en arthrosporen bij waargenomen. Parendomyces albus QUEYRAT en LAROCHE wordt door BRUMPT Monilia alba genoemd. De schimmel doet melk in vier tot zeven dagen stollen, en is langs peritonealen en subcutanen weg pathogeen voor konijnen.

Mijn schimmel onderscheidt zich van Parendomyces balzeri, doordat de arthrosporen veel minder gemakkelijk, en eerst onder bepaalde omstandigheden, namelijk uitdrogen of armoede van den voedingsbodem, gevormd worden. Verder doordat Parendomyces balzeri op vloeibare voedingsbodems, in tegenstelling met mijn schimmel, een oppervlaktevlies vormt. De macroscopische kulturen van beide schimmels vertoonen overigens, blijkens de afbeeldingen, welke GRÜTZ van Parendomyces balzeri geeft, wel eenige overeenkomst met elkaar. Parendomyces balzeri vertoont echter een meer oneffen oppervlak. Van Parendomyces asteroides wijkt mijn schimmel nog meer af, daar bij de schimmel van RISCHIN volgens de beschrijving en de afbeeldingen het oppervlak der macrokulturen nog meer oneffenheden vertoont. Ook werd bij de door mij gekweekte schimmel in de druppelkulturen nooit de stervormige groei der myceliumdraden gezien, welke voor Parendomyces asteroides typisch is. Bovendien kon ik aan de hand van praeparaten van beide schimmels, afkomstig uit het laboratorium van POLLACCI en NANNIZZI, vaststellen, dat geen van beide schimmelsoorten met mijn schimmel overeenstemmen. Van Parendomyces albus is mijn schimmel reeds duidelijk te onderscheiden, doordat deze schimmel melk doet stollen, wat de door mij gekweekte niet doet. Ook met geen der door VUILLEMIN tot het genus Hemispora gerekende schimmels komt mijn schimmel overeen, daar ik bij deze nimmer de beschreven, voor deze schimmelgroei typische, protoconidiënvorming kon waarnemen. Evenmin kon ik de gekweekte parasiet identificeeren met andere in de literatuur beschreven schimmels, welke niet met den naam Parendomyces door eenigen auteur worden aangeduid. Het meest kwamen

nog in aanmerking Oidium of Mycoderma cutaneum, welke schimmel werd beschreven bij de „oidiomycose gommeuse ulcéreuse disséminée" van DE BEURMANN, GOUGEROT en VAUCHER, en Mycoderma pulmoneum, dat genoemd werd als verwekker van de „dermatomycose végétante disséminée van BALZER, GOUGEROT en BURNIER. Van Oidium (Mycoderma) cutaneum onderscheidde mijn schimmel zich echter, doordat de macrokulturen nimmer een wit bestoven uiterlijk vertoonden, zooals de schimmel van DE BEURMANN, GOUGEROT en VAUCHER, doordat deze laatste suikers vergistte, en doordat ze op vloeibare voedingsbodems een oppervlaktevlies vormde. Van Mycoderma pulmoneum was de door mij gekweekte schimmel te onderscheiden, doordat de eerste bij 37° goed groeit, gewone gelatine niet doet verweeken en op vloeibare voedingsbodems een oppervlaktevlies vormt. Ik meen dan ook gerechtigd te zijn, aan de besproken schimmel, die blijkens haar eigenschappen kan worden ondergebracht bij het genus Parendomyces[1]), zooals OTA dit in 1924 definieerde, een naam te geven, waarvoor ik den naam Parendomyces brocqii voorsla, ten einde de nagedachtenis te eeren van den grooten dermatoloog, die het eerst, tezamen met zijn leerlingen, de aandacht vestigde op het door deze parasiet veroorzaakte ziektebeeld. Zooals ik reeds liet uitkomen, moet deze benaming slechts een provisorische zijn, evenals die van vele verwante schimmels, daar de huidige indeelingen van de gistachtige microörganismen alle nog zeer onbevredigend zijn en eerst na het verkrijgen van belangrijk grootere kennis omtrent deze groep van schimmels op den duur een meer bevredigende, definitieve groepeering mogelijk zal zijn. Hierom wil ik de aandoening ook niet een „parendomycose" of „parendomycide" noemen, doch lijkt het me beter, te blijven spreken over de „pseudobromuriden van BROCQ, PAUTRIER en FERNET, een vorm van blastomycose."

---

[1]) Ik vermeldde reeds eerder, waarom ik er meer voor gevoel, voorloopig voor deze groep van schimmels den naam Parendomyces te behouden, dan, zooals *Ota* in 1926 deed, ze onder te brengen in het genus Trichosporum.

O. *Algemeene pathogenese.*

De zeldzaamheid van het beschreven ziektebeeld met zijn typische primair-efflorescenties, welke nog bij geen enkele andere mycose met bekende parasiet werden gezien, en het feit, dat de door mij gekweekte schimmel niet wordt vermeld als de veroorzaakster van een anderen klinischen mycosevorm, maakt de waarschijnlijkheid grooter, dat de beschreven aandoening steeds door de gevonden schimmel wordt veroorzaakt, temeer waar in geen der tot nu toe waargenomen gevallen de parasiet uit de huidaandoening kon worden gekweekt, hetgeen er voor pleit, dat in alle gevallen het microörganisme gelijksoortige eigenschappen bezat. Met zekerheid is hierover echter, zooals reeds werd opgemerkt, niets te zeggen, zoolang niet meerdere gevallen mycologisch zijn bestudeerd. Dat de gekweekte schimmel moet worden opgevat als een facultatieve parasiet, is bij de groote zeldzaamheid van de aandoening en het niet bekend zijn van meer gelijksoortige ziektegevallen in de omgeving der patiënten zonder meer duidelijk. Hetzelfde zien we trouwens bij de meeste andere mycosen, waarvan de veroorzaaksters, nadat ze reeds bekend waren als parasieten, later als saprophyten in de natuur werden gevonden. Onder anderen is dit het geval met de parasieten van de sporotrichose en van het granuloma coccidioides. Omgekeerd kunnen meerdere als saprophyten gevonden schimmels bij dierproeven ziekteverschijnselen verwekken. PROCHÁZKA kon op verschillende veldvruchten, en speciaal op suikerbieten, dergelijke schimmels aantoonen, waarmee hij het feit in verband brengt, dat hij meerdere arbeiders, die met suikerbieten in aanraking kwamen, aan blastomycose ziek zag worden. Het werk en de levensomstandigheden van den patiënt zullen dus van veel belang zijn voor het tot stand komen van de infectie. Zoo is voor de infectie met chromoblastomycose het loopen met bloote voeten een begunstigend moment. Een factor, die verder nog onder oogen moet worden gezien, is de gezondheidstoestand van den patiënt vóór de infectie en de verweermogelijkheden, waarover hij tegen de para-

sieten beschikt. Het is een bekend feit, dat tuberculose voorbeschikt voor een infectie met sporotrichose. Ook het blastomycosegeval van RAMEL spreekt er voor, dat de primair aanwezige tuberculose het terrein voor de infectie met blastomycose heeft geeffend. Men kan dus drie toestanden hebben: in de eerste plaats die, waarbij de gevonden schimmel uitsluitend verantwoordelijk is voor den ziektetoestand, in de tweede plaats die, waarbij de schimmel slechts in staat was tot het veroorzaken van ziekteverschijnselen, doordat een andere pathologische toestand vooraf was gegaan; in de derde plaats de toestand, waarbij de ziekteverschijnselen niets te maken hebben met de gevonden schimmel, welke alleen secundair in de reeds aanwezige laesies is gekomen. Er zullen natuurlijk gevallen bestaan, waarvan het niet zeker is, in welke groep ze thuis behooren. Een voorbeeld van de moeilijkheden, die men soms heeft, om het verband tusschen ziekte en gevonden schimmel aan te toonen, levert, zooals ik in het begin van de beschrijving der mycosen aantoonde, de tropische spruw. Men mag echter mijns inziens van een mycose spreken, wanneer bewezen is, dat de ziekte in een der beide eerstgenoemde groepen thuis behoort, en ik meen, er in geslaagd te zijn, bij de pseudobromuriden de noodige bewijzen hiervoor aan te voeren.

P. *Therapie.*

Het herkennen van den waren aard der ziekte lijkt me van veel belang geweest te zijn voor de behandeling. Bij de meeste mycosen is joodkali het middel, waarvan het meeste succes wordt gezien. Wij begonnen ook op 22 Juli, elf dagen na de opname, de patiënte joodnatrium toe te dienen, waarvan we, met het oog op den leeftijd en den slechten algemeenen toestand van de patiënte het voor mogelijk hielden, dat het beter zou worden verdragen dan joodkali. Van 2 tot 15 Augustus werd de joodnatriumtherapie gestaakt, daar de toestand nog niet merkbaar verbeterde en er meer pustels kwamen. Het werd namelijk voor mogelijk gehouden, dat het verschijnen der pustels door de joodnatrium-toediening werd bevorderd, en er werd aan getwijfeld, of de aandoe-

ning wel een mycose was, daar uit de huidlaesies geen schimmels konden worden gekweekt. Op 13 Augustus werd echter weer met joodnatriumtoediening begonnen, daar de aandoening veel verergerd was, en bovendien had de sterke allergische reactie, die de patiënte vertoonde op de twee dagen te voren verrichte injectie met de uit het bloed gekweekte schimmel, ons er van overtuigd, dat deze laatste beschouwd moest worden als de veroorzaakster van de aandoening. Op 11 September werd bovendien nog begonnen, de patiënte te behandelen door middel van subcutane injecties met een suspensie van gedoode schimmels van den uit het bloed gekweekten stam. Ook van deze behandelingsmethode werden bij blastomycosen, zooals werd beschreven, door meerdere auteurs gunstige resultaten gezien. Ik geloof, dat de toestand op dat oogenblik reeds zooveel was verbeterd door de jodiumtherapie, dat het moeilijk is te beoordeelen, in hoeverre de injecties nog hebben meegewerkt tot de genezing. Dat ook de patiënte van Dr. GOEDHART, die met joodkali werd behandeld, genas, vermeldde ik reeds. Zooals ik reeds mededeelde, wordt er nog steeds over gestreden, of aan de joodkali al of niet parasiticide eigenschappen moeten worden toegekend. Door jood-joodkalioplossingen aan de voedingsbodems toe te voegen heb ik getracht, na te gaan, bij welke concentraties van jodium en van joodkali de schimmel nog groeide. Daarbij bleek mij, dat de schimmel niet meer groeide op glucose-voedingsbodems volgens SABOURAUD, waaraan joodkali was toegevoegd in een verhouding van 1 : 250 en jodium in een van 1 : 500. De agar-agar van deze voedingsbodems wilde niet stollen. De groei van de schimmel was daarentegen uitstekend op dezelfde voedingsbodems, waaraan 1 : 500 joodkali en 1 : 1000 jodium was toegevoegd. In deze voedingsbodems was de agar-agar wel weer vast geworden. Deze proeven bewezen, dat de joodkali als zoodanig geen paraciticide werking bezat in de concentraties, waarin zij in het weefsel voor kan komen. Met stijfsel werd daarna nagegaan, of deze voedingsbodems nog vrij jodium bevatten. Dit was echter reeds bij versche voedingsbodems niet meer aan te toonen, zoodat moest worden aangenomen, dat het reeds direct na toevoeging was gebonden door de pepton. Het bleek me niet mogelijk, de werking na te

gaan van jodium op kulturen in glucose-water, zooals zoowel DE BEURMANN en GOUGEROT als BLOCH deden bij Sporotrichum-stammen, daar bleek, dat mijn schimmel ook reeds bij afwezigheid van jodium hierin niet wilde groeien. Ik was dus niet in staat, op deze wijze nieuw licht te verschaffen in het vraagstuk der jodium- of joodkalitherapie, en wil dan ook niet op de talrijke theorieën, die dit vraagstuk omringen, verder ingaan, daar dit me te ver zou voeren. Ik kon alleen bevestigen, dat aan de joodkali op zich zelf geen duidelijke paraciticide werking toekomt, terwijl mijn observaties er voor pleiten, dat de meening van STEIN, dat de therapeutische werking eerst tot stand komt, wanneer het specifieke granulatieweefsel aanwezig is, niet juist is, daar een dergelijk weefsel, althans in de huidlaesies, bij mijn patiënte vrijwel niet werd gevonden. Ook bij de dierproeven vertoonde de gekweekte schimmel weinig of geen neiging, in de longen, het mediastinum of de huid specifiek granulatieweefsel te doen ontstaan, zoodat ook bij mijn patiënte mag worden betwijfeld, of de aandoening gepaard ging met de vorming van een dergelijk weefsel in de interne organen. Niettemin meen ik de genezing vooral aan de werking van het joodnatrium te mogen toeschrijven.

HOOFDSTUK V.

Samenvatting.

Naar aanleiding van een waargenomen geval van de „pseudobromurides" van BROCQ, PAUTRIER en FERNET, vestigde ik de aandacht op deze zeldzame ziekte, waarvan BROCQ na de eerste publicatie in 1909 nog drie gevallen publiceerde, en die overigens in de literatuur niet voorkomt. De huiderupties bij deze aandoening hebben in het begin een zeer typischen vorm, welke ook op de photographieën van mijn patiënte duidelijk uitkomt. Deze efflorescenties worden snel grooter en gaan over in serpigineuze, peripheer voortschrijdende, uitgebreide ulcera met granuleerenden bodem. Temidden der granulaties zijn openingen, waaruit etter tevoorschijn komt. De huidaandoeningen doen in de eerste plaats denken aan die, welke men soms ziet ontstaan na inwendig gebruik van broomzouten. Vandaar de naam. Gebruik van broom- of jodiumzouten is echter in de anamnese uit te sluiten. Zoo ook in mijn geval. Verder dacht BROCQ het meest aan een staphylokokkenaandoening, of aan een gegeneraliseerde mycose. Uit den etter konden door BROCQ staphylokokken worden gekweekt, en wel verschillende stammen, doch geen schimmels. Uit het bloed konden geen staphylokokken worden gekweekt. Het histologische beeld der aandoeningen in verschillende stadia vertoonde geen tuberculoiden bouw, zooals bij verschillende mycosen wordt gezien, doch uitsluitend verschijnselen van acute of subacute ontsteking. De algemeene toestand der patiënten is slecht. Van de door BROCQ geobserveerde patiënten stierven er drie. Van het vierde geval is de afloop niet bekend. Ook bij mijn patiënte, die in een zeer slechten algemeenen toestand verkeerde, doch die later genas, werden uit den etter geen schimmels gekweekt. De etter bleek verder, wanneer hij werd verkregen uit jonge, gesloten efflorescenties, eveneens vrij te zijn van staphylokokken. Het histologisch praeparaat van de erupties vertoonde

in alle stadia verschijnselen van subacute of acute ontsteking, woekering van de epidermis met strengvorming in de diepte, en microabscessen. Tuberculoide bouw, reuscellen of parasieten konden in de praeparaten niet worden aangetoond. Uit het bloed kon ik echter een gistachtige schimmel kweeken.

Na subcutane injectie met gedood kultuurmateriaal van deze schimmel reageerde de patiënte met een hevige roodheid op de injectieplaats. Na eenige dagen ontstond hier een eruptie, die zeer veel geleek op de spontaan ontstane efflorescenties, en die zich spoedig hiervan in niets meer onderscheidde. Ook bij latere proeven vertoonde de patiënte telkens een heftige reactie, en als regel ontstonden er erupties van den zelfden aard, als de laesies, die in den zelfden tijd spontaan ontstonden. Een contrôlepersoon reageerde niet op dezelfde injecties. De patiënte reageerde niet op injecties met gedood kultuurmateriaal, afkomstig van een andere schimmelsoort, een pathogenen M o n i l i a-stam. Na haar genezing reageerde ze niet meer op de injecties met de uit haar bloed gekweekte schimmel. Complementbindingsreacties met op verschillende wijzen bereid antigeen gaven negatieve of niet specifieke, zwak positieve reacties. Agglutinatieproeven konden niet worden verricht, daar het niet gelukte, een goede suspensie van de schimmel te verkrijgen.

Subcutane inoculatie met de schimmel deed bij een konijn een groot absces ontstaan, waarin schimmelelementen konden worden aangetoond.

In katheterurine werden gistachtige organismen gevonden. In het sputum werden myceliumdraden en spruitvormen waargenomen. Het physisch onderzoek van den thorax deed denken aan het bestaan van een longtuberculose. Dierproeven met het sputum verliepen evenwel negatief. Tuberkelbacillen werden in het sputum niet gevonden. Röntgenologisch bleek er rechts iets meer schaduw te zijn, dan links.

Dr. GOEDHART observeerde in Den Haag een patiënte, die met mijn geval veel overeenkomst vertoonde. Ook hier werd gedacht aan een bromo- of jododerma, of ook aan een mycose. Het eerste was anamnestisch uit te sluiten. Het onderzoek van den etter op schimmels verliep negatief. Er werden alleen verschillende staphy-

lokokkenstammen gekweekt. Het pathologisch-anatomisch onderzoek van de huidlaesies gaf ongeveer hetzelfde beeld te zien, als dat, wat bij mijn patiënte werd gevonden. Ook deze patiënte had longafwijkingen, echter van ernstiger aard. De verschijnselen deden aan een longabsces denken. Er waren haemorrhagische sputa. Op de röntgenfoto was een dichte schaduw zichtbaar. In het sputum werden ook hier myceliumdraden en spruitvormen gevonden. Het aanwezig zijn van longaandoeningen met gistachtige schimmels in het sputum deed aan de mogelijkheid denken van een direct verband met de huiderupties. Het was mij niet mogelijk, uit het sputum van mijn patiënte een schimmel te isoleeren, die met zekerheid identiek was met de uit het bloed gekweekte. Deze laatste was evenwel in staat, om na intrapulmonale injectie bij een konijn, bij dit dier een aandoening te voorschijn te roepen, welke geheel beantwoordt aan die, welke CASTELLANI vermeldt als het gevolg van een intrapulmonale injectie met schimmels, die een bronchomoniliase veroorzaken. Een dergelijke aandoening ontwikkelde zich bij een ander konijn in het mediastinum. Bij dit laatste dier ontstonden na eenigen tijd multipele huidabscessen. In de laesies van longen en mediastinum werden schimmels gevonden, in de huidabscessen niet. Het zieke konijn reageerde allergisch op een injectie met gedood kultuurmateriaal in een oor, doch niet op een injectie met een andere schimmel, een M o n i l i a-stam. Een gezond konijn reageerde niet op injecties met de zelfde schimmels. Het pathologisch-anatomisch praeparaat van de laesies bij het konijn vertoonde geen tuberculoiden bouw, doch uitsluitend verschijnselen van acute en subacute ontsteking, evenals die bij de beide patiënten.

Waar bij meerdere blastomycosegevallen de primaire haard in de longen aanwezig is, is in mijn geval en in dat van Dr. GOEDHART de waarschijnlijkheid groot, dat ook hier primair een aandoening aanwezig was, die ten nauwste verwant is aan de bronchomoniliase van CASTELLANI, waaraan secundair de huiderupties zijn ontstaan. De resultaten der dierproeven pleiten ten zeerste voor deze opvatting. Hiermee is niet gezegd, dat alle gevallen van „pseudo-bromurides" secundair zijn aan een mycose der luchtwegen. De primaire haard kan ook elders zijn

gelegen. Het afwezig zijn van aantoonbare schimmels doet aan de mogelijkheid denken, dat de aandoening moet worden opgevat als het resultaat van een allergische reactie van de huid op langs de bloedbaan daar binnengedrongen doode, of verzwakte, op zich zelf weinig virulente schimmelelementen. Een parallel is dan te trekken tusschen deze aandoening en de tuberculiden. Een zelfde verschijnsel is bij andere mycosen bekend (trichophytiden, microsporiden). Men zou de beschreven aandoeningen in dat geval „blastomyciden" kunnen noemen. Evenals ook bij de tuberculiden het histologische beeld van de laesie overeenkomt met een bepaalden allergischen toestand van de huid, is hier hetzelfde verband mogelijk. Onder allergie mag men verstaan ieder veranderd reactievermogen van de huid. Zoo is ook de positieve anergie, die als regel bij de miliaire lupoiden van BOECK wordt waargenomen, een vorm van allergie. Die vorm, welke zich openbaart als overgevoeligheidsreactie, zou men ter onderscheiding „hyperergie" kunnen noemen. Bij tuberculiden gaat een overwegen van banale ontstekingsverschijnselen vaak gepaard met een „hyperergische" huidreactie. Een logisch verband tusschen beide is, zooals meerdere onderzoekers aantoonden, waarschijnlijk. Het ligt voor de hand, hetzelfde verband aan te nemen tusschen de sterke „hyperergische" huidreactie bij mijn patiënte en het uitsluitend aanwezig zijn van acute ontstekingsverschijnselen in het histologisch praeparaat van de laesies, zoodat het afwezig zijn van tuberculoide structuur en reuscellen niet tegen de diagnose blastomycose behoeft te pleiten.

De vorm van de gekweekte schimmel op verschillende voedingsbodems werd uitvoerig beschreven. De bijgevoegde photographieën spreken voor zich zelf. De schimmel bleek geen asci te vormen. Ze bestaat uit spruitvormen en myceliumdraden met septa en vertakkingen. Door middel van eenige uitvoerig medegedeelde, bijzondere onderzoekingsmethoden kon worden nagegaan, dat de schimmel arthrosporen vormt aan het eind en in het midden der myceliumdraden. Suikers worden niet vergist. Lakmoeswei wordt na 14 dagen zuur. Melk stolt niet. Serum wordt niet, gelatine slechts langzaam vervloeid. Op vloeibare voedingsbodems wordt geen oppervlaktevlies gevormd. De

schimmel is weinig pathogeen voor dieren. Op grond van haar eigenschappen vormt ze een overgang tusschen de Blastosporineae en de Arthrosporineae, waarom ik haar onderbreng in het genus Parendomyces, dat OTA in 1924 voorstelde, voor dergelijke overgangsvormen tusschen beide genoemde onderorden te gebruiken. Ik wil dit genus niet identificeeren met het genus Trichosporum, zooals OTA twee jaren later deed. Deze naam werd in dien tijd gebruikt om een „medisch genus" aan te duiden, waarvan de kenmerken bestonden in de ziekteverschijnselen, die door de parasieten werden veroorzaakt. (Andere zoogenaamde „medische genera" zijn b.v. de genera Achorion, Epidermophyton, en andere.) Hoewel ik een botanische indeeling verkies, lijkt het me verwarrend om den zelfden naam Trichosporum te gebruiken voor een nieuw geschapen „botanisch genus", dat door geheel andere kenmerken wordt bepaald. Het lijkt me daarom beter, om OTA's voorstel van 1924 te aanvaarden en als „botanisch genus" voorloopig het genus Parendomyces te behouden voor die schimmels, welke door het bezit van gistachtige cellen, myceliumdraden en arthrosporen een overgang vormen tusschen de Blastosporineae en de Arthrosporineae.

Ik heb de schimmel Parendomyces brocqii genoemd, om de nagedachtenis van den grooten dermatoloog te eeren, die, tezamen met zijn leerlingen, het beschreven ziektebeeld het eerst vermeldde.

Therapeutisch lijken mij bij deze ziekte jodiumzouten geïndiceerd, daar zoowel mijn patiënte, als die van Dr. GOEDHART genazen, de mijne na toediening van groote hoeveelheden joodnatrium per os, die van Dr. GOEDHART na het gebruik van kleine doses joodkali. Dat de werking van joodkali niet eerst tot stand komt, wanneer er een specifiek granulatieweefsel aanwezig is, zooals STEIN meent, werd door deze therapeutische successen bewezen. Een vaccin werd in de latere ziekteperiode bij mijn patiënte aangewend. In hoeverre dit de genezing heeft bevorderd, is niet uit te maken.

Na de genezing vertoonde de patiënte atrophische, witte

litteekens, voorzien van kleine intrekkingen, zooals ook NEUBER beschrijft bij het door hem waargenomen geval van blastomycose.

Alle bekende mycosevormen werden uitvoerig nagegaan, om uit te maken, of de ziekte van BROCQ, PAUTRIER en FERNET soms met een dezer aandoeningen overeenkomt. Het bleek echter, dat aan deze ziekte een eigen plaats toekomt. Men zou deze aandoening een „parendomycose" of „parendomycide" kunnen noemen naar den naam, welke ik aan de gevonden schimmel gaf. Ik ben er evenwel van overtuigd, dat iedere indeeling der gistachtige microörganismen op het oogenblik nog als een provisorische moet worden beschouwd, zoodat men beter doet, de door deze parasieten veroorzaakte ziektebeelden nog niet te noemen naar de thans geldende namen der schimmels. Ik stel dan ook voor, de ziekte te blijven noemen: „pseudobromuriden van BROCQ, PAUTRIER en FERNET, een vorm van blastomycose."

Summary.

In connection with a case of the "pseudo-bromurides" of BROCQ, PAUTRIER, and FERNET observed by me, I have drawn attention to this rare disease, of which BROCQ, after the first publication in 1909, published three other cases, and of which no other mention is made in the literature. The skin-eruptions in this disease have at first a very typical form, which is clearly seen in the photographs of mij patient. These efflorescences rapidly become larger, and change into serpiginous, peripherally progressive, vast ulcers with a granular base. Among the granulations there are openings, from which pus makes its appearance. The skin affections remind one in the first place of those which are sometimes seen to occur after the internal use of bromides. Hence the name. However in the cases of BROCQ the use of bromides or iodides could be excluded. This is also the case with the patient observed by me. BROCQ further thought most of an affection caused by staphylococci, or of a systemic mycosis. BROCQ was able to raise various strains of staphylococci from the pus, but no fungi. No staphylococci could be raised from the blood. The histological aspect

of the affections at various stages showed no tuberculoid structure, as is seen in various cases of mycosis, but only symptoms of acute or sub-acute inflammation. The general condition of the patients is bad. Of the patients observed by BROCQ three died. The issue of the fourth case is not known. In the case of my patient, who was in a very bad general condition, but who later recovered, it was also impossible to raise any fungi from the pus. The pus was likewise found to be free from staphylococci, when it was taken from new, closed efflorescences. The histological preparation from the eruptions showed symptoms of sub-acute or acute inflammation at all stages, with hyperplasia and downgrowth of the epidermis, and micro-abscesses. Tuberculoid structure, giant cells, or parasites could not be demonstrated in the preparations. I was however able to raise a yeast-like fungus from the blood.

On subcutaneous injection with killed culture-material from this fungus, the patient reacted with violent redness at the point of injection. A few days later an eruption broke out here, bearing a great resemblance to the spontaneously occurring efflorescences, and very soon differing from these in no respect whatever. In later tests the patient also invariably showed a violent reaction, and as a rule an eruption occurred of the same sort as the lesions which occurred spontaneously at the same period. A control person did not react to the same injections. The patient dit not react to injections with killed culture-material from another fungus, a pathogenic M o n i l i a strain. After her recovery the patient no longer reacted to the injections with the fungus raised from her own blood.

Complement fixing reactions with antigens prepared in various ways gave negative or not specific, slight positive reactions. It was impossible to apply agglutination tests, as I did not succeed in obtaining a good suspension of the fungus.

Subcutaneous inoculation with the fungus caused a large abscess to occur in a rabbit, in which it was possible to demonstrate fungus elements.

Yeast-like organisms were found in catheter urine. In the sputum mycelial threads and budding cells were observed. The

physical examination of the chest suggested the existence of pulmonary tuberculosis. Animal tests with the sputum had, however, a negative result. Tuberculosis bacilli were not found in the sputum. The x-ray photo showed that there was somewhat more shadow on the right side than on the left.

Dr. GOEDHART observed a patient at the Hague, who greatly resembled my case. Here, too, a bromo- or iododerma, or even a mycosis, was suspected. The first was shown by the past history to be out of the question. The test of the pus for fungi had a negative result. Only a number of staphylococcus strains were raised. The histological examination of the skin-lesions showed about the same aspect as in the case of my patient. This patient also had pulmonary affections but of a more serious nature. The symptoms suggested a pulmonary abscess. There were haemorrhagic sputa. A dense shadow was visible in the röntgen photo. In this case, also, mycelial threads and budding forms were found in the sputum. The presence of pulmonary affections with yeast-like fungi in the sputum suggested the possibility of a direct connection with the skin-eruptions. I did not succeed in isolating a fungus from the sputum of my patient which was certainly identical with that raised from the blood. This latter was however able to cause an affection in the case of a rabbit, after the animal had been given an intrapulmonary injection, which affection corresponded entirely with the one mentioned by CASTELLANI as the result of an intrapulmonary injection with fungi which cause bronchomoniliasis. A similar affection developed in the case of another rabbit in the mediastinum. This animal developed after some time multiple cutaneous abscesses. Fungi were found in the lesions of lungs and mediastinum, but not in the cutaneous abscesses. The sick rabbit showed an allergic reaction following an injection with killed culture material in one ear, but not after an injection with another fungus, a M o n i l i a strain. A healthy rabbit did not react to injections with the same fungi. The histological preparation of the lesions in the case of the rabbit showed no tuberculoid structure, but exclusively symptoms of acute and sub-acute inflammation, as in the case of both patients.

As in several cases of blastomycosis the primary focus is present in the lungs, there is a great probability, in this case of mine and in that of Dr. GOEDHART, that here, also, an affection very closely related to the bronchomoniliasis of CASTELLANI was primarily present, after which the cutaneous eruptions broke out secondarily. The results of the tests on animals lend every support to this view. It does not follow from this that all cases of "pseudo-bromurides" are secondary to a mycosis of the respiration tract. The primary focus may also be situated elsewhere. The absence of demonstrable fungi suggests the possibility that the affection is to be regarded as the result of an allergic reaction of the skin on dead or weak fungus elements which have arrived there through the blood circulation, and which are in themselves only slightly virulent. A parallel may then be drawn between this affection and the tuberculides. A similar phenomenon is known with other mycoses (trichophytides, microsporides). The affections described might in that case be called „blastomycides". Just as in the case of the tuberculides the histological aspect of the lesions corresponds to a particular allergic condition of the skin, the same connection is possible here. By allergia any changed reactive capacity of the skin may be understood. The positive anergia, which as a rule is found with the miliary lupoides of BOECK, is thus also a form of allergia. This form, which manifests itself as a hypersensitive reaction, might be called "hyperergia", to distinguish it from the former. With tuberculides a predominance of acute inflammation symptoms is often accompanied by a "hyperergic" skin-reaction. A logical connection between the two is, as has been shown by various investigators, probable. It may obviously be assumed that the same connection exists between the strong "hyperergic" skin-reaction in the case of my patient, and the exclusive presence of acute inflammation symptoms in the histological preparation from the lesions, so that the absence of tuberculoid structure and giant cells does not necessarily militate against the diagnosis blastomycosis.

The form of the fungus raised on various media is described in detail. The photographs appended speak for themselves. The

fungus was found not to form asci. It consists of budding forms and branched mycelial threads with septa. By means of some special methods of investigation, described in detail, it was possible to ascertain that the fungus forms arthrospores at the end and in the middle of the hyphae. Sugars are not fermented. Litmus whey becomes slowly acid. Milk is not clotted. Serum is not, gelatine only slowly liquefied. In liquid media no surface film is formed. The fungus is only slightly pathogenic for animals. On the strength of its qualities it forms a transition between the Blastosporineae and the Arthrosporineae, for which reason I transfer it to the genus Parendomyces, which OTA suggested, in 1924, to be used for such transition forms between the two sub-orders mentioned. I do not wish to identify this genus with the genus Trichosporum, as OTA did two years later. This name had till then been used for a "medical genus", the characters of which were based on the symptoms caused by the parasites in patients. (Other "medical genera" are, e.g., the genera Achorion, Epidermophyton, and others.) Although I prefer a botanical classification, it seems to me to be confusing to employ the same name Trichosporum for a newly-created "botanical genus" which has quite different characters. I therefore consider it preferable, to retain the genus Parendomyces for those fungi which, possessing yeast-like cells, mycelial threads, and arthrospores, form a transition between the Blastosporineae and the Arthrosporineae.

I have called the fungus Parendomyces brocqii, in honour of the memory of the great dermatologist, who, together with his co-operators, first described the disease.

Therapeutically iodides seem to me to be indicated in this disease, since both my patient and that of Dr. GOEDHART recovered, mine after copious administration of sodium iodide per os, Dr. GOEDHART's after the use of rather small doses of potassium iodide. These therapeutic successes proved that the effect of iodides is not produced only when a specific granulation tissue is present, as STEIN considers. A vaccine was employed in the

later disease-period of my patient. To what extent this promoted the process of recovery it is impossible to determine.

After recovery the patient showed atrophic, white scars, with small retractions, as NEUBER also describes in the case of blastomycosis observed by him.

All the known forms of mycosis were studied in detail, in order to determine whether the disease of BROCQ, PAUTRIER, and FERNET might not be the same as one of these affections. It was found, however, that this disease could claim a place of its own. This affection might be called a "parendomycosis" or "parendomycide", from the name I have given to the fungus found. I am however convinced that any classification of the yeast-like microorganisms at the moment must still be considered provisional, so that it is better not as yet to name the diseases caused by these parasites after the names of the fungi now in use. I therefore propose to continue calling the disease "pseudo-bromurides of BROCQ, PAUTRIER and FERNET, a form of blastomycosis".

Indeeling, uitsluitend van de in deze dissertatie genoemde schimmels, volgens CASTELLANI.

Class	Order	Suborder	Family	Tribe	Genus
Fungi	Fungi imperfecti (subclass Hyphales = Hyphomycetes)				
	Micro-siphonales		Nocardiaceae		Nocardia
					Cohnistreptothrix
	Thallosporales	Blastosporineae	Cryptococcaceae		Cryptococcus
					Torula
					Mycoderma
			Oosporaceae		Oospora
					Monilia
					Oidium
					Malbranchea
					Blastomycoides
			Enantiothamnaceae		Enantiothamnus
			Haplographiaceae		Hormodendrum
		Voor de overgangsvormen tusschen beide onderorden volgens OTA (1924)			*Parendomyces*
		Arthrosporineae			Trichosporum
					Madurella
					Indiella
	Hemi-sporales		Hemisporaceae		Hemispora
	Conidiosporales	Aleuriosporineae	Aleurismaceae		Acladium
		Sporotrichineae			Sporotrichum
		Sporophoralineae			Acremonium
		Phialidineae			Scopulariopsis
Ascomycetes	Saccharo-mycetales		Saccharomycetaceae		Saccharomyces
			Endomycetaceae		Endomyces
					(Coccidioides)
	Aspergillales		Gymnoascaceae	Tricho-phyto-neae	Trichophyton
					Microsporon
					Achorion
					Endodermophyton
					Epidermophyton
Phyco-mycetes			Aspergillaceae		Penicillium
					Aspergillus

Indeeling volgens VUILLEMIN, en OTA en LANGERON, van de in deze dissertatie genoemde schimmels, zooals deze indeeling bij BRUMPT wordt vermeld.

Classe	Ordres	Groupes	Sections	Genres
Champignons	Myxomycètes			
	Hyphomycètes	Microsiphonés		Actinomyces (= Nocardia) Cohnistreptothrix
		Thallosporés	Blastosporés	Cryptococcus (Saccharomyces anascosporés) Monilia Enantiothamnus Hormodendron
				Parendomyces (bevat volgens OTA (1924) *de overgangsvormen)*
			Arthrosporés	Mycoderma Trichosporum Madurella Indiella
		Hémisporés		Hemispora
		Conidiosporés	Aleuriosporés	Acladium
			Sporotrichés	Sporotrichum Rhinocladium
			Sporophorés	Acremonium Scopulariopsis (pro parte)
			Phialidés	Scopulariopsis (pro parte) Penicillium (pro parte) Aspergillus (pro parte)
			Clostérosporés	Sabouraudites Trichophyton Epidermophyton Bodinia Grubyella Endodermophyton (nieuwe indeeling van OTA en LANGERON van de „Trichophytoneae")
			Familles	
	Saccharomycètes		Saccharomycètes = Exoascés	Saccharomyces Endomyces Cryptococcus
	Basidiomycètes		Perisporiacés	Scopulariopsis (pro parte) Penicillium (pro parte) Aspergillus (pro parte)
			Sous-ordre	
	Phycomycètes		Chytridinées	Coccidioides

GERAADPLEEGDE LITERATUUR.

1. ARZT, L., Archiv für Derm. und Syph., Bd. 148, 1925, blz. 478.
2. ASHFORD, BAILEY K., Archives of Derm. and Syph., Vol. 22, 1930, blz. 7.
3. BAARS, G., in Kolle, Kraus en Uhlenhuth, Handb. der pathog. Mikroorg., 3e Aufl., Bd. 6, Teil 2, 1929, blz. 815.
4. BALZER, GOUGEROT en BURNIER, Ann. de Derm. et de Syph., 5e Série, Tome III, 1912, blz. 282.
5. BALZER, GOUGEROT en BURNIER, Ann. de Derm. et de Syph., 5e Série, Tome III, 1912, blz. 461.
6. BARD, L., Précis des examens de laboratoire, Paris, Masson et Cie., 1921.
7. DE BEURMANN en RAMOND, Ann. de Derm. et de Syph., 1903, blz. 678.
8. DE BEURMANN en GOUGEROT, Ann. de Derm. et de Syph., 1906, blz. 837, 914, 993.
9. DE BEURMANN en GOUGEROT, Les nouvelles mycoses, Paris, Masson et Cie., 1910 (Ref. Monatsh. für prakt. Derm., Bd. 52, 1911, blz. 527).
10. DE BEURMANN, GOUGEROT en VAUCHER, Revue de méd., 1910, blz. 937 (Ref.).
11. DE BEURMANN en GOUGEROT, Les sporotrichoses, Paris, Felix Alcan, 1912.
12. BLOCH, BR., Münch. med. Wochenschr., 62 Jhrg., 1915, blz. 737, 773.
13. BONNE, C., Gen. tijdschr. v. Ned. Indië, Deel 68, 1928, blz. 705.
14. BRINK, K. B. N. TEN, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1918, I, blz. 5.
15. BROCQ, PAUTRIER en FERNET, Bull. de la Soc. Franç. de Derm. et de Syph., 1909, blz. 191.
16. BROCQ, L., Ann. de Derm. et de Syph., Tome VII, 1918—1919, blz. 321.
17. BROCQ, L., Précis-atlas de pratique dermatologique, Paris, Octave Doin, 1921.
18. BRUMPT, E., Précis de Parasitologie, Paris, Masson et Cie., 1927.
19. BUSCHKE, A., Archiv für Derm. und Syph., Bd. 68, 1903, blz. 415.
20. BUSCHKE, A., Archiv für Derm. und Syph., Bd. 69, 1904, blz. 209.
21. BUSCHKE, A., in Handbuch der Hautkrankheiten, uitg. door F. Mraček, 1909.
22. BUSCHKE, A., en E. ROSENBAUM, Zentralbl. für Haut- und Geschlechtskrankh., Bd. 13, 1924, blz. 305.
23. BUSCHKE, A., en A. JOSEPH, Blastomycose (Ascomycose), in Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, uitg. door J. Jadassohn, 1928.
24. BUSCHKE, A., en A. JOSEPH, Die Sproszpilze, in Kolle, Kraus en Uhlenhuth, Handb. der pathog. Mikroorg., 3e Aufl., Bd. 5, Teil 1, 1928, blz. 321.
25. BUSCHKE, A., en E. LANGER, Die Sporotrichose, in Kolle, Kraus en Uhlenhuth, Handb. der pathog. Mikroorg., 3e Aufl., Bd. 5, Teil 1, 1928, blz. 401.
26. BUSCHKE, A., en A. JOSEPH, Derm. Wochenschr., Bd. 87, 1928, blz. 1047.
27. CASTELLANI en CHALMERS, Manual of tropical medicine, 3th edition, 1919.

28. CASTELLANI, ALDO, Archives of Derm. and Syph., Vol. 16, 1927, blz. 383, 571, 714.
29. CASTELLANI, ALDO, Archives of Derm. and Syph., Vol. 17, 1928, blz. 61.
30. CASTELLANI, ALDO, Archives of Derm. and Syph., Vol. 17, 1928, blz. 194, 354.
31. CASTELLANI, ALDO, Br. Journ. of Derm. and Syph., Vol. 42, 1930, blz. 365.
32. CHIPMAN, E. D., en H. J. TEMPLETON, Archives of Derm. and Syph., Vol. 21, 1930, blz. 259.
33. DARIER, J., Précis de dermatologie, Paris, Masson et Cie., 1928.
34. DARIER, J., Ann. de Derm. et de Syph., VIe Série, Tome X, 1929, blz. 1169.
35. DELBANCO, E., Virch. Arch., Bd. 246, 1923, blz. 262.
36. ENGELHARDT, W., Derm. Wochenschr., Bd. 85, 1927, blz. 1337.
37. EYSSELSTEYN, G. VAN, Ned. Tijdschr. voor Geneesk., 1914, I, blz. 485.
38. FONSECA, O. DA, en A. E. DE AREA LEÃO, C. R. Soc. Biol., Tome 97, 1927, blz. 1776.
39. FONSECA, O. DA, en A. E. DE AREA LEÃO, C. R. Soc. Biol., Tome 97, 1927, blz. 1796.
40. FONSECA, O. DA, en A. E. DE AREA LEÃO, C. R. Soc. Biol., Tome 98, 1927, blz. 619.
41. FONSECA, O. DA, en A. E. DE AREA LEÃO, C. R. Soc. Biol., Tome 98, 1927, blz. 622.
42. GANS, O., en E. G. DRESEL, Archiv für Derm. und Syph., Bd. 130, 1921, blz. 136.
43. GANS, O., Histologie der Hautkrankheiten, Berlin, Julius Springer, 1928.
44. GOUGEROT, M., Bull. de la Soc. franç. de Derm. et de Syph., 27e année. 1920, blz. 185.
45. GRSCHEBIN, S. N., en L. N. MASCHKILLEISSON, Derm. Wochenschr., Bd. 82, 1926, blz. 780.
46. GRSCHEBIN, S., Derm. Wochenschr., Bd. 85, 1927, blz. 1049.
47. GRüTZ, O., Derm. Wochenschr., Bd. 76, 1923, blz. 568.
48. GRüTZ, OTTO, in Handbuch der Haut- en Geschlechtskrankheiten, uitg. door J. Jadassohn, 1928.
49. HAGIWARA, S., Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. Bd. 22, 1922, blz. 77 (Ref. Zentralbl. für Haut- und Geschlechtskrankh., Bd. 9, 1924, blz. 40).
50. HERXHEIMER, K., en A. BüRKMANN, Archiv für Derm. und Syph., Bd. 142, 1923, blz. 100.
51. HUDELO, RUBENS DUVAL en LAEDERICH, Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, 2 juillet 1906, blz. 723 (Ref. Ann. de Derm. et de Syph., 1907, blz. 137).
52. JACOBSON, H. P., Archives of Derm. and Syph., Vol. 18, 1928, blz. 562.
53. JACOBSON, H. P., Archives of Derm. and Syph., Vol. 21, 1930, blz. 790.
54. JADASSOHN, JOSEPH, Archives of Derm. and Syph., Vol. 21, 1930, blz. 526.
55. JOSEPH, MAX, Dermatohistologische Technik, 3e Aufl., Berlin, Louis Marcus, 1905.
56. KEHRER, J. K. W., Ned. Tijdschr. voor Geneesk. 1917, II, blz. 386.
57. KRAUSE, F., Monatsh. für prakt. Derm., Bd. 41, 1905, blz. 123.
58. KUYJER, I. H., Ned. Tijdschr. voor Geneesk., 1912, II, blz. 1745.

59. KYRLE, J., Vorlesungen über Histo-biologie der menschlichen Haut und ihrer Erkrankungen, Berlin, Julius Springer, 1925.
60. LANGERON, M., Précis de microscopie, Paris, Masson et Cie., 1925.
61. LöWENBACH, G., en M. OPPENHEIM, Archiv für Derm. und Syph., Bd. 69, 1904, blz. 121.
62. MASCHKILLEISSON, L. N., Derm. Wochenschr., Bd. 83, 1926, blz. 1236.
63. MéNEAU, J., Ann. de Derm. et de Syph., Tome III, 1902, blz. 578.
64. MILLER, J. W., Virch. Arch., Bd. 199, 1910, blz. 482.
65. NEUBER, E., Archiv für Derm. und Syph., Bd. 149, 1925, blz. 182.
66. OTA, MASAO, Derm. Wochenschr., Bd. 78, 1924, blz. 224.
67. OTA, MASAO, Ann. de Parasitologie, Tome IV, 1926, blz. 1.
68. OTA, MASAO, Japan journ. of derm. and urol., Bd. 26, 1926, Nr. 1, blz. 1—28; Nr. 2, blz. 33—65; Nr. 8, blz. 31—71 (Ref. Zentralbl. für Haut und Geschlechtskrankh., Bd. 24, 1927, blz. 385).
69. OULMANN, Archives of Derm. and Syph., Vol. 6, 1922, blz. 381 (Ref. Zentralbl. für Haut- und Geschlechtskrankh., Bd. 7, 1923, blz. 44).
70. PAPEGAAY, J., Over pathogene huidschimmels in Amsterdam, dissertatie, 1924.
71. PLAUT, H. C., bewerkt door O. GRüTZ, in Kolle, Kraus en Ullenhuth, Handb. der pathog. Mikroorg., Bd. V, 1927, blz. 133.
72. POLLACCI, G. en A. NANNIZZI, I miceti patogeni del'uomo e degli animali, Fasc. I—X, L. Capelli, Bologna, 1922—1930.
73. POLLACCI, G., en A. NANNIZZI, Sui caratteri del generi „Monilia" e „Cryptococcus", Siena, 1927.
74. POZOJEWA, N. G., Derm. Wochenschr., Bd. 90, 1930, blz. 615.
75. PROCHÁZKA, KAREL, Archiv für Derm. und Syph., Bd. 149, 1925, blz. 511.
76. RAMEL, E., Archiv für Derm. und Syph., Bd. 148, 1925, blz. 218.
77. RISCHIN, M., Archiv für Derm. und Syph., Bd. 134, 1921, blz. 232.
78. ROCHA DA LIMA, Archiv für Derm. und Syph., Bd. 145, 1924, blz. 312.
79. SABOURAUD, R., Les teignes, Paris, Masson et Cie., 1910.
80. SCHMORL, G., Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden, 14e Aufl., Leipzig, F. C. W. Vogel, 1925.
81. STEIN, R. O., Archiv für Derm. und Syph., Bd. 120, 1914, blz. 889.
82. SUTTON, RICHARD L., Diseases of the skin, 7th edition, St. Louis, The C. V. Mosby Company, 1928.
83. TREUHERZ, WALTER, Derm. Wochenschr., Bd. 89, 1929, blz. 984.
84. TSCHERNJAWSKI, J., Archiv für Derm. und Syph., Bd. 157, 1929, blz. 196.
85. WESSELINK, J. H., Ned. Tijdschr. voor Geneesk., 1913, I, blz. 107.
86. WIEBERDINK, T., Geneesk. tijdschr. v. Ned. Indië, Deel 60, 1920, blz. 71 (Ref. Ned. Tijdschr. voor Geneesk. 1920, I, blz. 2164).
87. ZOON, J. J., Ned. Tijdschr. voor Geneesk., 1930, I, blz. 1929.
88. ZOON, J. J., Derm. Zeitschr., Bd. 58, 1930, blz. 356.